

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/mL solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 60 mg de lévodopa et 7,5 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).
Chaque flacon de 7,2 mL contient 432 mg de lévodopa et 54 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).

Excipient à effet notoire

Chaque mL contient 3 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion (perfusion).

Solution limpide jaunâtre. Le PH est compris entre 9,3 et 9,7 ; l'osmolalité est comprise entre 900 et 1 100 mOsm/kg environ.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Onerji est indiqué dans le traitement des fluctuations motrices chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé lorsque les médicaments antiparkinsoniens par voie orale n'apportent pas un contrôle suffisant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Onerji est utilisé en plus d'une dose orale de lévodopa prise le matin. Une dose supplémentaire de lévodopa par voie orale peut être prescrite, selon les besoins. Si nécessaire, d'autres classes de médicaments antiparkinsoniens peuvent être utilisées en concomitance, à une dose ajustée selon les besoins.

La dose journalière maximale recommandée d'Onerji est de 720 mg pour le composant lévodopa et de 90 mg pour le composant carbidopa. Le traitement par Onerji se compose d'une dose personnalisée administrée sur 18 heures la journée (la perfusion doit débuter environ 3 heures avant l'heure de réveil anticipée) et d'une dose fixe administrée sur 6 heures la nuit.

Instructions pour l'instauration du traitement et la titration de la dose

- Étape 1 : la dose journalière totale d'équivalent lévodopa par voie orale doit être calculée en appliquant les facteurs de conversion appropriés (tableau 1).
- Étape 2 : le traitement par Onerji doit être commencé à la dose complète (720 mg de lévodopa) en plus de la dose de lévodopa par voie orale du matin. Si le patient recevait plus de 720 mg d'équivalent lévodopa par voie orale par jour avant l'instauration d'Onerji, une dose d'appoint de lévodopa par voie orale doit être ajoutée pendant la journée de façon à compenser la différence entre la dose journalière totale d'équivalent lévodopa par voie orale moins les 720 mg

de lévodopa fournis par Onerji et la dose de lévodopa par voie orale du matin. Si un inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) est administré en concomitance avec Onerji, le facteur de multiplication de l'inhibiteur de la COMT doit être appliqué au composant lévodopa d'Onerji.

- Étape 3 : la dose d'appoint de lévodopa par voie orale doit être ajustée selon les besoins. Si la dose journalière totale de lévodopa doit être réduite, la dose d'appoint de lévodopa par voie orale doit être ajustée avant de réduire la dose d'Onerji comme indiqué dans le tableau 2.

Calcul de la dose journalière totale d'équivalent lévodopa par voie orale

La dose journalière totale d'équivalent lévodopa apportée par les formulations orales de lévodopa de même que par l'inhibiteur de la COMT doit être déterminée en appliquant les facteurs de conversion ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1 Calcul de la dose d'équivalent lévodopa

Formulation de lévodopa	Facteur de multiplication de la dose
Libération immédiate	1
Libération contrôlée	0,75
Libération prolongée	0,5
Si un inhibiteur de la COMT est utilisé, multiplier la dose d'équivalent lévodopa totale obtenue par :	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 pour l'entacapone • 1,5 pour l'opicapone • 1,5 pour la tolcapone

Optimisation de la dose et dose d'entretien

La dose journalière de lévodopa apportée par Onerji doit être prescrite par le médecin en fonction des besoins du patient. Huit schémas posologiques allant de 370 mg à 720 mg sont possibles (tableau 2).

Tableau 2 Dose journalière de lévodopa apportée par Onerji

Journée – 18 heures		Nuit – 6 heures		Dose journalière totale
Débit de perfusion (mL/h)	Dose de lévodopa (mg)	Débit de perfusion (mL/h)	Dose de lévodopa (mg)	Dose de lévodopa (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

Interruption du traitement

Afin de réduire le risque d'hyperpyrexie et de confusion liées au sevrage, un arrêt brutal d'Onerji ou une réduction rapide de la dose doivent généralement être évités sans le recours à un autre traitement dopaminomimétique.

Si le traitement par Onerji doit être arrêté, la dose doit être réduite progressivement ou le traitement doit être remplacé par de la lévodopa par voie orale.

Le traitement par Onerji peut être interrompu sur une courte durée (pendant moins de 3 heures) sans mesure particulière, par exemple si le patient doit prendre une douche.

Si le traitement est ou doit être interrompu pendant une période prolongée (pendant plus de 3 heures), il doit être conseillé au patient de prendre de la lévodopa par voie orale, conformément aux instructions de son professionnel de santé, jusqu'à la reprise du traitement par Onerji.

Si la délivrance d'Onerji est interrompue, il est recommandé de prescrire un médicament de secours par voie orale à base de lévodopa.

Populations particulières

Personnes âgées

La dose doit être ajustée avec précaution chez les patients âgés de 85 ans ou plus.

Insuffisance hépatique ou rénale

La pharmacocinétique d'Onerji n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

La dose d'Onerji doit être adaptée au cas par cas en la titrant jusqu'à obtenir les effets optimums (correspondant à des expositions plasmatiques de lévodopa et de carbidopa optimisées selon les besoins du patient). De ce fait, les effets potentiels d'une insuffisance hépatique ou rénale sur l'exposition à la lévodopa ou à la carbidopa sont pris en compte indirectement lors de la titration de la dose (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Onerji dans la population pédiatrique dans l'indication de la maladie de Parkinson.

Mode d'administration

Onerji est administré en perfusion sous-cutanée continue, 24 heures sur 24, à l'aide d'un système de délivrance de médicament.

Onerji doit être administré en utilisant exclusivement l'un des systèmes de délivrance suivants :

- Système de délivrance Yurway, qui comprend une pompe rechargeable Yurway et une cartouche de médicament (réservoir) Yurway stérile à usage unique munie d'adaptateurs pour flacon. Le système de délivrance Yurway doit être utilisé avec des kits de perfusion stériles à usage unique. Consulter le mode d'emploi du système de délivrance Yurway pour obtenir des instructions détaillées.
- La pompe Crono Twin ND, qui s'utilise avec des seringues (réservoirs), des adaptateurs pour flacon et des kits de perfusion stériles à usage unique. Consulter le mode d'emploi de la pompe Crono Twin ND pour obtenir des instructions détaillées.

Aucun autre système de délivrance de médicament ne doit être utilisé pour administrer Onerji. Seuls le système de délivrance Yurway et la pompe Crono Twin ND sont compatibles avec Onerji. Ces deux systèmes de délivrance peuvent être programmés afin de différencier les débits de perfusion diurne et nocturne aux deux sites de perfusion, en fonction du schéma posologique d'Onerji prescrit en traitement de la maladie de Parkinson. Les performances des deux systèmes sont équivalentes.

Avant la première utilisation à domicile, le médecin doit évaluer la capacité du patient à utiliser le système de délivrance Yurway ou la pompe Crono Twin ND de façon autonome et en toute sécurité. Si le patient n'est pas capable de réaliser toutes les tâches essentielles en toute sécurité après la formation, il doit utiliser le système de délivrance avec l'assistance d'un aidant formé. Seuls les patients et/ou les aidants formés et jugés compétents peuvent utiliser le système de délivrance Yurway ou la pompe Crono Twin ND à domicile. Une remise à niveau doit être programmée si des difficultés d'utilisation sont identifiées (voir rubrique 6.6).

Les sites de perfusion recommandés se situent au niveau de l'abdomen, du flanc et de la face extérieure de la cuisse. Si nécessaire, la face postérolatérale du bras peut également être utilisée. L'assistance d'un aidant dûment formé peut s'avérer nécessaire si le site de perfusion se situe dans une région difficile d'accès telle que les flancs.

Le patient et, le cas échéant, son aidant doivent être informés que le site de perfusion doit être changé chaque jour, qu'un délai d'au moins 2 semaines doit être observé avant de réutiliser un site de perfusion, et que le site de perfusion doit être nettoyé avec un désinfectant en suivant les recommandations du professionnel de santé. Les canules doivent être espacées d'au moins 5 cm et être distantes d'au moins 5 cm du nombril. Les sites de perfusion au niveau de lésions cutanées (p. ex., nodule, hématome, érythème ou œdème), d'os, de vaisseaux sanguins, de tatouages ou de cicatrices doivent être évités (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Glaucome à angle fermé.
- Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (p. ex., phénelzine, tranlycypromine).
- Altération cognitive importante.
- Affections contre-indiquant l'utilisation de médicaments adrénergiques, p. ex., phéochromocytome, hyperthyroïdie et syndrome de Cushing.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Somnolence et épisodes d'endormissement soudain

La lévodopa a été associée à une somnolence et à des épisodes d'endormissement soudain (voir rubrique 4.7). De très rares cas d'endormissement soudain au cours des activités quotidiennes, parfois sans que les patients s'en aperçoivent ou présentent de signes avant-coureurs, ont été rapportés. Il convient d'avertir les patients de ce risque et de leur recommander la prudence en cas de conduite ou d'utilisation de machines pendant le traitement (voir rubrique 4.7). Les patients ayant présenté une somnolence et/ou un épisode d'endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire et d'utiliser des machines. De plus, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Hyperpyrexie et confusion liées au sevrage

Un ensemble de symptômes rappelant le syndrome malin des neuroleptiques (caractérisé par une hyperthermie, une raideur musculaire, une altération de la conscience et une instabilité du système nerveux autonome), sans autre étiologie apparente, a été observé en association avec une diminution rapide de la dose, avec l'arrêt ou avec le changement du traitement dopaminergique (voir rubrique 4.2).

Événements ischémiques cardiovasculaires

La lévodopa doit être administrée avec précaution chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère. Chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et présentant des arythmies auriculaires, nodales ou ventriculaires résiduelles, la fonction cardiaque doit être étroitement surveillée pendant la période d'ajustement de la dose au début du traitement par Onerji.

Hallucinations, psychose et confusion

Il existe un risque accru d'hallucinations et de psychose chez les patients traités par lévodopa.

Des hallucinations peuvent survenir peu de temps après l'instauration du traitement par lévodopa et bien répondre à une réduction de la dose.

Ces hallucinations peuvent s'accompagner d'une confusion, d'insomnies et de rêves excessifs. Des pensées et comportements anormaux peuvent être observés et s'accompagner d'un ou plusieurs symptômes, notamment des idées paranoïdes, des idées délirantes, des hallucinations, une confusion, un comportement de type psychotique, une désorientation, un comportement agressif, une agitation et des délires.

Les patients qui présentent un trouble psychotique majeur ou des antécédents de trouble psychotique doivent être traités avec prudence par Onerji en raison du risque d'exacerbation de la psychose.

De plus, les médicaments antagonisant les effets de la dopamine utilisés pour traiter la psychose peuvent exacerber les symptômes de la maladie de Parkinson et réduire l'efficacité d'Onerji.

Troubles du contrôle des impulsions, comportements compulsifs

Des troubles du contrôle des impulsions, tels que le jeu pathologique, l'augmentation de la libido et l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, l'hyperphagie ou la compulsions alimentaire et/ou d'autres comportements compulsifs, peuvent survenir chez les patients traités pour la maladie de Parkinson par un ou plusieurs médicaments qui augmentent le tonus dopaminergique central.

Dans certains cas, bien que cela ne soit pas systématique, il a été rapporté que ces comportements compulsifs ont disparu avec une diminution de la dose ou l'arrêt du médicament. Étant donné que les patients ne se rendent pas toujours compte de l'anormalité de ces comportements, il est important que les prescripteurs interrogent spécifiquement les patients ou leurs aidants sur une éventuelle apparition ou aggravation de comportements compulsifs de type jeu pathologique, pulsions sexuelles, dépenses incontrôlées, hyperphagie ou compulsions alimentaire, ou autres comportements compulsifs pendant le traitement par Onerji.

Si un patient développe de tels comportements compulsifs, une diminution de la dose ou l'arrêt d'Onerji doivent être envisagés.

Hypotension orthostatique

La lévodopa peut provoquer une hypotension orthostatique. Onerji doit être administré avec prudence en association avec d'autres médicaments pouvant entraîner une hypotension orthostatique, p. ex., antihypertenseurs.

Dyskinésie

Les médicaments contenant de la lévodopa peuvent provoquer une dyskinésie. Une réduction de la dose d'Onerji ou des autres médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson peut être nécessaire.

Réactions au site de perfusion

Onerji est associé à des réactions locales au site de perfusion. Les patients doivent être informés d'effectuer une rotation quotidienne des sites de perfusion, en évitant de revenir au même site de perfusion pendant au moins 2 semaines, et que les sites de perfusion doivent être nettoyés avec un désinfectant. Les canules doivent être espacées d'au moins 5 cm et être distantes d'au moins 5 cm du nombril. Les sites de perfusion au niveau de lésions cutanées (p. ex., nodule, hématome, infection, érythème ou œdème), d'os, de vaisseaux sanguins, de tatouages ou de tissus cicatriciels doivent être évités.

Les patients doivent être informés de surveiller attentivement l'apparition de signes cutanés au niveau du site de perfusion qui pourraient indiquer une potentielle infection, tels que rougeur s'accompagnant de chaleur, d'un gonflement et de douleur, en particulier en présence de fièvre. La majorité des infections au site de perfusion peuvent être jugulées avec des antibiotiques topiques ou oraux et ne nécessitent pas l'interruption du traitement par Onerji. Dans les cas plus graves d'infections au site de perfusion (p. ex., cellulite ou abcès), une hospitalisation peut être nécessaire pour administrer une antibiothérapie intraveineuse, drainer l'abcès et/ou retirer les tissus cutanés infectés.

Neuropathie

Les patients doivent être surveillés cliniquement afin de détecter une éventuelle neuropathie après l'instauration d'un traitement par Onerji, en particulier en cas de neuropathie préexistante, de prise d'autres médicaments ou de présence d'autres affections médicales associées à un risque de neuropathie. Chez les patients développant des signes ou symptômes de neuropathie après le début du traitement, un dosage des vitamines B6, B9 et B12 doit être réalisé (voir rubrique 4.8). Une supplémentation doit être mise en place en cas de carences, en particulier si les valeurs sont particulièrement basses.

Dépression et idées suicidaires

Tous les patients doivent être étroitement surveillés quant au développement d'une dépression avec tendances suicidaires.

Glaucome à angle ouvert chronique

Les patients peuvent être traités avec prudence par Onerji dès lors que la pression intraoculaire est bien contrôlée et que la survenue d'éventuelles variations de la pression intraoculaire est étroitement surveillée pendant le traitement.

Ulcère gastro-duodéal

La lévodopa peut augmenter le risque d'hémorragie digestive haute chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal.

Surveillance des paramètres biologiques

Une surveillance régulière des fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale est recommandée en cas de traitement prolongé.

Interférence avec les analyses biologiques

La lévodopa peut entraîner des résultats faux positifs à la recherche de corps cétoniques par bandelette urinaire. Cette réaction n'est pas modifiée en portant l'échantillon d'urine à ébullition. Des résultats faux négatifs peuvent être obtenus avec les méthodes de détection de la glycosurie utilisant la glucose oxydase. La prudence est de rigueur lors de l'interprétation des concentrations plasmatiques et urinaires de catécholamines car la lévodopa peut entraîner une augmentation des concentrations.

Excipients

Ce médicament contient 3 mg de polysorbate 80 par mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Onerji. Les interactions suivantes ont été observées avec l'association lévodopa/carbidopa générique.

Inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO non sélectifs)

La lévodopa est contre-indiquée chez les patients traités par inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (p. ex., phénelzine, tranlycypromine ; voir rubrique 4.3), car l'administration concomitante de lévodopa et d'IMAO non sélectifs pourrait provoquer une crise hypertensive. Ces inhibiteurs doivent être arrêtés au moins 14 jours avant l'instauration du traitement par Onerji.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'Onerji et des médicaments

suivants :

Inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO sélectifs)

L'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase B (p. ex., rasagiline et sélégiline) avec la lévodopa peut provoquer une hypotension orthostatique. Les patients qui prennent ces médicaments doivent être surveillés.

Inhibiteurs de la COMT (tolcapone, entacapone, opicapone)

Les inhibiteurs de la COMT augmentent la biodisponibilité de la lévodopa. Un ajustement de la dose d'Onerji peut s'avérer nécessaire.

Amantadine

L'amantadine a des effets synergiques avec la lévodopa et peut augmenter le risque d'insuffisance rénale et hépatique associé à la lévodopa. Un ajustement de la dose d'Onerji peut s'avérer nécessaire.

Antidépresseurs tricycliques

De rares cas d'effets indésirables, notamment des cas d'hypertension et de dyskinésie, ont été rapportés avec l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de lévodopa.

Antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de lévodopa/carbidopa et de médicaments antihypertenseurs peut provoquer une hypotension orthostatique symptomatique. Une réduction de la dose des médicaments antihypertenseurs peut s'avérer nécessaire après l'instauration d'Onerji ou l'augmentation de la dose d'Onerji.

Antagonistes du récepteur D2 de la dopamine et isoniazide

Les antagonistes du récepteur D2 de la dopamine (p. ex., phénothiazines, butyrophénones, rispéridone et métoclopramide) et l'isoniazide peuvent diminuer les effets thérapeutiques de la lévodopa. Une surveillance doit être mise en place pour détecter toute aggravation des symptômes de la maladie de Parkinson.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la lévodopa/carbidopa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec la lévodopa et la carbidopa ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Onerji n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

La lévodopa et, potentiellement, les métabolites de la lévodopa sont excrétés dans le lait maternel. Des données indiquent une inhibition de la lactation pendant le traitement par lévodopa.

On ne sait pas si la carbidopa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la carbidopa dans le lait maternel.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de la lévodopa/carbidopa et leurs métabolites chez les nouveau-nés/nourrissons. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Onerji.

Fertilité

Dans les études sur la reproduction, aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats recevant l'association lévodopa/carbidopa.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La lévodopa/carbidopa a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car elle peut entraîner une somnolence, des épisodes d'endormissement soudain, des sensations vertigineuses et une hypotension orthostatique. De ce fait, la prudence est de rigueur lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines pendant le traitement par Onerji. En cas de somnolence et/ou d'épisodes d'endormissement soudain, il doit être recommandé aux patients de s'abstenir de conduire et de pratiquer certaines activités (p. ex., utiliser des machines) jusqu'à la résolution de ces épisodes récurrents et de la somnolence (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Onerji ont été les réactions au site de perfusion, notamment : nodule (70,4 %), hématome (64,9 %), douleur (23,2 %), infection (19,3 %), érythème (18,4 %), escarre (12,9 %) et dyskinésie (11,5 %). Consulter la rubrique 4.4 pour connaître les mesures d'atténuation.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau 3 ci-dessous, les effets indésirables susceptibles de survenir avec Onerji sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée³
Infections et infestations	Infection au site de perfusion ^{1,2}			Infection des voies urinaires
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Mélanome malin
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie, agranulocytose, thrombopénie, leucopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité ¹	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déficiences en vitamine B6 ¹	Hyperhomocystéinémie, déficiences en folates ¹ , déficiences en vitamine B12 ¹	Diminution de l'appétit	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée³
Affections psychiatriques		Anxiété, hallucinations ¹ , insomnie	Rêves anormaux, état confusionnel, idées délirantes, dépression ¹ , troubles du contrôle des impulsions ¹ , mouvements oculaires rapides, trouble du comportement du sommeil, troubles du sommeil	Idées suicidaires, trouble psychotique, agitation, désorientation, syndrome de dysrégulation dopaminergique, humeur euphorique, augmentation de la libido, bruxisme, paranoïa
Affections du système nerveux	Dyskinésie	Sensations vertigineuses, céphalées, aggravation des périodes « off », neuropathie périphérique ^{1, 2} , tremblements	Akinésie, dysesthésie, syndrome d'hyperpyrexie dyskinésie, dystonie, hypokinésie, paresthésie, prodromes de syncope, somnolence, altération du goût	Trouble cognitif, épisodes d'endormissement soudain, syndrome malin des neuroleptiques, ataxie, syndrome de Horner, démence
Affections oculaires				Vision trouble, diplopie, mydriase, crise oculogyre, blépharospasme
Affections cardiaques				Palpitations, troubles du rythme cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension	Hypotension orthostatique	Hypertension, syncope, thrombophlébite, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée, respiration anormale, dysphonie, hoquet

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée ³
Affections gastro-intestinales		Nausées	Bouche sèche, vomissements	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastroduodénal, dysphagie, dyspepsie, glossodynie, flatulences, altération de la couleur de la salive, ptyalisme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite de contact	Panniculite, rash	Angioœdème, hyperhidrose, prurit, purpura de Henoch-Schönlein, urticaire, altération de la couleur de la sueur, alopecie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Douleur dans les extrémités	Spasmes musculaires, trismus
Affections du rein et des voies urinaires				Rétention urinaire, chromaturie, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein				Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site de perfusion ^{1,2} , escarre au site de perfusion ^{1,2} , hématome au site de perfusion ^{1,2} , nodule au site de perfusion ^{1,2} , douleur au site de perfusion ^{1,2}	Altération de la couleur au site de perfusion, hémorragie au site de perfusion, induration au site de perfusion, prurit au site de perfusion, réaction au site de perfusion (non précisée), gonflement au site de perfusion ^{1,2} , vésicules au site de perfusion, réponse thérapeutique raccourcie	Asthénie, gêne, autres réactions au site de perfusion ¹ , œdème périphérique ¹ , fièvre	Fatigue, malaise, troubles de la démarche, douleur thoracique
Investigations				Prise de poids, perte de poids

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée ³
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Chute	Abrasion cutanée	
Problèmes de produit			Fuite de médicament sur la peau susceptible de provoquer une réaction locale	

¹ Regroupement de termes incluant des termes préférentiels très proches.

² Voir la description d'effets indésirables particuliers.

³ Ces effets indésirables n'ont pas été rapportés avec Onerji mais sont attendus avec la lévodopa par voie orale.

Description d'effets indésirables particuliers

Réactions au site de perfusion

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à Onerji étaient les réactions au site de perfusion (88,8 % des patients sur une durée moyenne d'exposition au traitement de 1,6 an), notamment nodules, hématome, douleur, infection, érythème, escarre et gonflement. La majorité des réactions au site de perfusion étaient d'intensité légère et non graves, et ont pu être autogérées par les patients. Des infections au site de perfusion ont été observées chez 19,3 % des patients, et dans la majorité des cas ont pu être traitées par des antibiotiques topiques ou oraux, tandis que certains cas ont requis une antibiothérapie intraveineuse et/ou une incision et un drainage. Consulter la rubrique 4.4 pour connaître les mesures d'atténuation.

Dyskinésie

La dyskinésie a été rapportée en tant qu'effet indésirable chez 11,5 % des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par Onerji. La majorité de ces événements de dyskinésie étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus spontanément ou après une réduction de la dose de lévodopa. La dyskinésie a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 % des patients.

Neuropathie

Dans les études cliniques, 3 % des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par Onerji ont présenté une neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4). Tous les cas ont été considérés comme subaigus ou chroniques, et 84 % d'entre eux étaient d'intensité légère ou modérée. Il s'agissait le plus souvent d'une neuropathie sensitive ou sensitivomotrice. La plupart des cas ont été observés en association à des taux faibles de vitamine B (78 % des cas ; 61 %, 39 % et 17 % avec des taux faibles de vitamine B6, B9 ou B12, respectivement) et une dose journalière élevée de lévodopa. La neuropathie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,7 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage d'Onerji, la perfusion doit être arrêtée et le système de délivrance du médicament déconnecté.

La prise en charge est généralement la même qu'en cas de surdosage de lévodopa. La pyridoxine ne permet pas d'antagoniser les effets de la lévodopa/carbidopa.

Le patient doit être placé sous surveillance et recevoir un traitement symptomatique. Un contrôle électrocardiographique doit être mis en place et l'apparition d'arythmies cardiaques doit être attentivement surveillée. Le cas échéant, un traitement antiarythmique approprié doit être administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antiparkinsoniens, dopa et dérivés de la dopa, Code ATC : N04BA02.

Mécanisme d'action

Lévodopa

La lévodopa (précurseur métabolique de la dopamine) traverse la barrière hémato-encéphalique et est convertie en dopamine dans le cerveau. La capacité de la lévodopa à traiter les symptômes de la maladie de Parkinson s'explique probablement par ce mécanisme.

Carbidopa

La lévodopa est rapidement décarboxylée en dopamine dans les tissus extracérébraux ; de ce fait, seule une faible proportion de la dose administrée est transportée sous forme inchangée dans le système nerveux central. La carbidopa est un inhibiteur de la décarboxylase. Étant donné que ses effets inhibiteurs sur la décarboxylase se limitent aux tissus extracérébraux, la carbidopa augmente la disponibilité de la lévodopa dans le cerveau lorsque les deux substances sont administrées simultanément. L'ajout de carbidopa à la lévodopa permet de réduire les effets périphériques (p. ex., nausées et vomissements) en raison de la décarboxylation de la lévodopa. Toutefois, la carbidopa ne permet pas d'atténuer les effets indésirables dus aux effets centraux de la lévodopa.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Onerji a été étudiée dans un essai clinique mené chez des patients atteints de la maladie de Parkinson chez lesquels un ajustement des médicaments antiparkinsoniens ne permettait pas d'atténuer davantage les fluctuations motrices.

Cet essai comprenait les périodes consécutives suivantes :

- (a) Période d'ajustement en ouvert de 4 à 6 semaines avec lévodopa/carbidopa par voie orale à libération immédiate
- (b) Période de transition à Onerji en ouvert de 4 à 6 semaines, avec supplémentation en lévodopa/carbidopa à libération immédiate par voie orale au besoin
- (c) Essai randomisé, en double aveugle, à double placebo, à groupes parallèles, contrôlé contre comparateur actif, de 12 semaines (période d'entretien).

Les patients (qui présentaient un score ≤ 3 à l'échelle de Hoehn et Yahr modifiée en période « on ») étaient éligibles pour participer à l'essai si la durée quotidienne moyenne des périodes « off » était supérieure ou égale à 2,5 heures avec le traitement en cours, avec au minimum 4 doses/jour de lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase (ou au minimum 3 doses/jour de lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase à libération prolongée) et au minimum 400 mg/jour d'équivalent lévodopa. L'administration concomitante d'agonistes dopaminergiques, d'inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase B, d'amantadine et d'anticholinergiques était autorisée si les doses étaient stables avant l'inclusion.

Les patients ne pouvaient pas recevoir de lévodopa ou d'inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase en médicaments de secours pendant l'essai.

L'essai a inclus 381 patients. Parmi eux, 259 ont été randomisés (selon un rapport de 1:1) pour

recevoir soit de la lévodopa/carbidopa par voie orale à libération immédiate (n = 131), soit Onerji (n = 128) aux doses déterminées pendant les périodes d'ajustement et de transition, avec administration d'au moins une dose de lévodopa/carbidopa par voie orale à libération immédiate le matin. La solution d'Onerji ou de placebo était administrée par voie sous-cutanée en continu sur 24 heures à l'aide d'un système de délivrance de médicament.

Chez les 259 patients randomisés (63,7 % d'hommes), l'âge moyen (63,5 ans, avec 44,8 % de patients âgés de 65 ans ou plus), l'ancienneté moyenne de la maladie de Parkinson (9,6 ans), l'ancienneté moyenne des fluctuations motrices (4,5 ans), la durée moyenne par jour des périodes « on » sans dyskinésie gênante (9,4 heures) et la durée moyenne par jour des périodes « off » (6,07 heures) étaient bien équilibrés entre les groupes de traitement à l'inclusion.

Au moment de la randomisation (inclusion), la dose journalière totale moyenne (écart-type) était de 1 237 (447) mg chez les patients randomisés dans le groupe Onerji (ce qui tient compte de la dose de carbidopa/lévodopa à libération immédiate utilisée en médicament d'appoint), et de 1 065 (409 mg) chez les patients randomisés dans le groupe carbidopa/lévodopa à libération immédiate.

Le critère d'efficacité principal de l'essai était la variation moyenne à la semaine 12, par rapport à l'inclusion, de la durée totale moyenne par jour des périodes « on » sans dyskinésie gênante, d'après un journal de la maladie de Parkinson normalisé sur une période d'éveil de 16 heures. Le groupe de patients prenant Onerji a montré une efficacité supérieure pour le critère d'efficacité principal, comparé aux patients du groupe lévodopa/carbidopa à libération immédiate (1,72 heure, $p < 0,0001$). D'autre part, une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes en termes de variation moyenne de la durée des périodes « off » (principal critère secondaire) en faveur du groupe Onerji, en comparaison avec le groupe lévodopa/carbidopa à libération immédiate (-1,4 heure, $p < 0,0001$; tableau 4, figure 1).

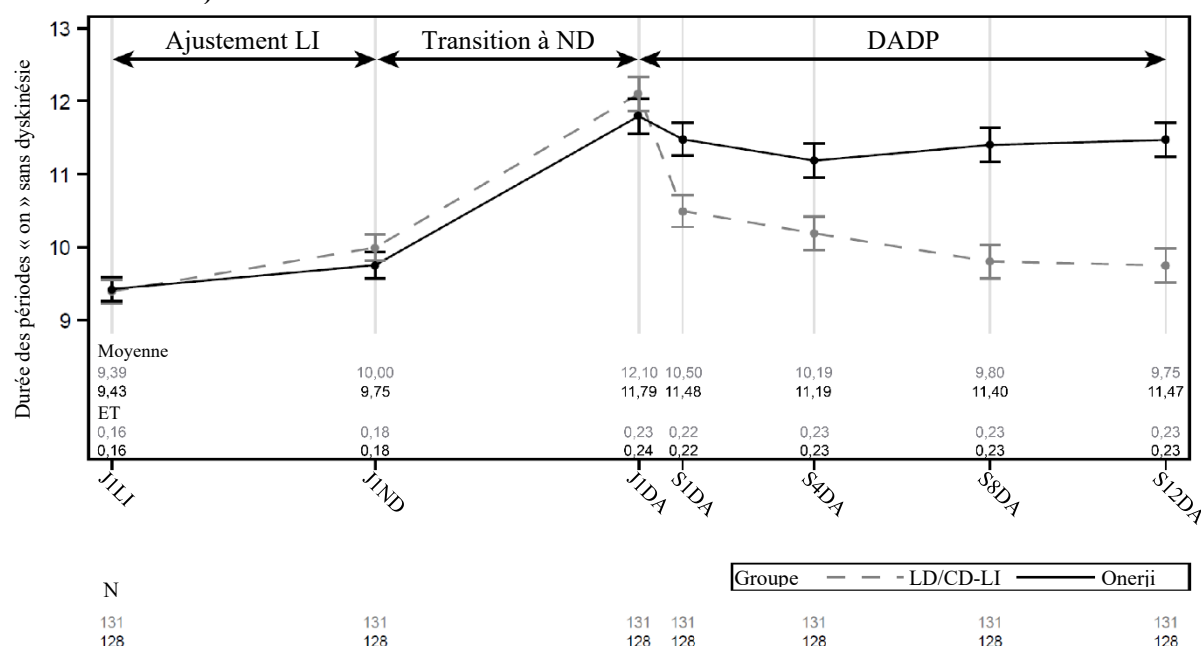
Tableau 4 Variation à la semaine 12, par rapport à la l'inclusion, de la durée des périodes « on » sans dyskinésie gênante et de la durée des périodes « off »

Groupe de traitement	Valeur moyenne à l'inclusion	Variation de la moyenne des moindres carrés (MMC) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion	Effet du traitement (différence)
Durée des périodes « on » sans dyskinésie gênante (heures)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Lévodopa/carbidopa à libération immédiate	12,10	-2,20	
Durée des périodes « off » (heures)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Lévodopa/carbidopa à libération immédiate	3,38	1,90	

^a Valeur $p < 0,0001$.

Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion d'après l'analyse de la covariance.

Figure 1 Analyse principale – Moyennes des moindres carrés (erreur type) des valeurs réelles des périodes « on » sans dyskinesie normalisées (heures) par visite (population en ITT)



aj. : ajustée (moyennes des moindres carrés) ; DADP : période en double aveugle avec double placebo ; ET : erreur type ; JIDA : jour 1 de la période en double aveugle ; JILI : jour 1 de la période d'ajustement en ouvert avec lévodopa/carbidopa par voie orale à libération immédiate (LD/CD-LI) ; JIND : jour 1 de la période de transition à Onerji en ouvert ; LI : libération immédiate ; ND : Onerji ; S1/4/8/12DA : semaine 1/4/8/12 de la période en double aveugle. L'analyse des valeurs réelles à chaque visite post-inclusion a été réalisée séparément de l'analyse principale mais selon la même méthodologie, au moyen d'une analyse de la covariance (ANCOVA) avec procédure GLM dans le logiciel SAS® après imputation multiple sous l'hypothèse des données manquantes aléatoires.

La signification statistique a également été atteinte pour les autres critères secondaires, analysés selon une approche hiérarchique à séquence fixe prédéfinie (tableau 5).

Tableau 5 Autres critères secondaires

Groupe de traitement	Valeur moyenne à l'inclusion	Variation de la moyenne des moindres carrés (MMC) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion ^a	Effet du traitement (différence)
Sous-score à la partie II M-EDL de l'échelle MDS-UPDRS^b			-3,05 ^c
• Onerji	15,34	-0,30	
• Lévodopa/carbidopa à libération immédiate	13,53	2,75	
Proportions d'amélioration des moindres carrés (MC)^d			Odds ratio
Impression globale du changement selon le patient (PGI-C)			
• Onerji	S. o.	0,70	5,31 ^c
• Lévodopa/carbidopa à libération immédiate	S. o.	0,31	
Impression globale de l'amélioration selon le médecin (CGI-I)			7,23 ^c
• Onerji	S. o.	0,77	
• Lévodopa/carbidopa à libération immédiate	S. o.	0,31	

^a Variation de la moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion d'après l'analyse de la covariance.
^b Partie II Expériences motrices de la vie quotidienne (M-EDL) de l'échelle MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*).
^c Valeur $p < 0,0001$.
^d Moindre carré des proportions d'après un modèle mixte linéaire généralisé (GLIMMIX).

Électrophysiologie cardiaque

Aucun effet significatif sur les paramètres de l'électrocardiogramme n'a été observé durant le programme de développement clinique d'Onerji, notamment durant une étude approfondie de l'intervalle QT (étude *thorough QT* ou TQT) menée avec la carbidopa.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Onerji dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

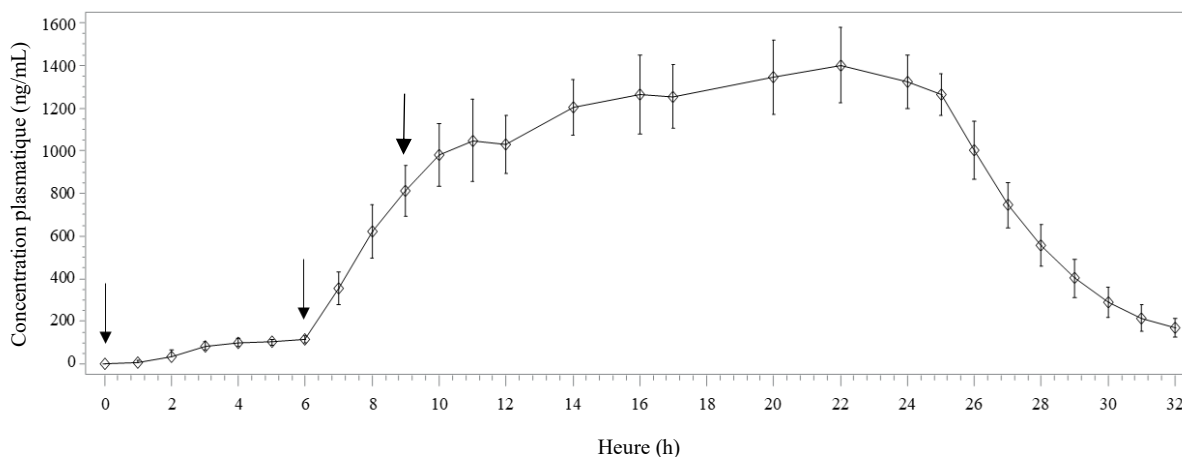
Absorption

Onerji est une solution de lévodopa/carbidopa selon un rapport de 8:1 administrée directement dans l'espace sous-cutané.

Après l'administration d'Onerji à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques de lévodopa proches de l'état d'équilibre ont été atteintes dans les 2 heures environ suivant l'heure de réveil anticipée (voir rubrique 4.2) et se sont maintenues durant la perfusion diurne.

La figure 2 ci-dessous présente l'exposition à la lévodopa après l'administration d'Onerji sur 24 heures.

Figure 2 Concentrations plasmatiques de lévodopa (ng/mL) après l'administration d'Onerji sur 24 heures



Dose d'Onerji de 720 mg de lévodopa et 90 mg de carbidopa administrée en perfusion sur 24 heures à un débit de 0,08 mL/h de 0 à 6 heures et de 0,64 mL/h de 6 à 24 heures.

La flèche à 0 heure indique le début de la perfusion au débit nocturne ; la flèche à 6 heures indique le début de la perfusion au débit diurne, variable en fonction de l'heure de réveil anticipée ; la flèche à 9 heures indique l'heure de réveil anticipée (voir rubrique 4.2).

La biodisponibilité estimée du composant lévodopa est 1,3 fois plus élevée avec Onerji qu'avec les comprimés de lévodopa/carbidopa à libération immédiate.

La biodisponibilité estimée du composant carbidopa est 5,7 fois plus élevée avec Onerji qu'avec les comprimés de lévodopa/carbidopa à libération immédiate.

La localisation du site de perfusion n'a pas d'incidence sur l'absorption des composants lévodopa et carbidopa d'Onerji.

Distribution

Le taux de liaison de la lévodopa aux protéines plasmatiques est compris entre 10 et 30 % environ. La lévodopa est transportée vers le cerveau par le système de transport des gros acides aminés neutres.

Le taux de liaison de la carbidopa aux protéines plasmatiques est d'environ 36 %. La carbidopa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

La lévodopa est métabolisée par 4 voies de métabolisation : Les deux principales sont la décarboxylation en dopamine par la dopadécarboxylase (la dopamine pouvant à son tour être métabolisée en acide 3,4-dihydroxyphénylacétique et en acide homovanillique) et, dans une moindre mesure, la 3-O-méthylation en 3-O-méthyl-dopa par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Les autres voies métaboliques sont la transamination par la tyrosine aminotransférase et l'oxydation par la tyrosinase ou d'autres oxydants.

La carbidopa est métabolisée en 3 principaux métabolites : l'acide 2-méthyl-3-méthoxy-4 hydroxy-phénylpropionique, l'acide 2-méthyl-3,4-dihydroxy-phénylpropionique et l'acide 3-hydroxy- α -méthyl-phénylpropionique. Ces trois métabolites sont principalement éliminés dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de conjugués glucuronides. La carbidopa sous forme inchangée représente 30 % de l'excrétion urinaire totale.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de la lévodopa issue d'Onerji est d'environ 2,3 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique de la carbidopa issue d'Onerji est d'environ 2,7 heures.

Linéarité

À des expositions correspondant à l'intervalle de doses autorisé, Onerji présente une pharmacocinétique proportionnelle à la dose tant pour le composant lévodopa que pour le composant carbidopa.

Populations particulières

Personnes âgées

L'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa après l'administration d'Onerji en perfusion n'a pas été spécifiquement évalué. Dans l'analyse PK de population (âge compris entre 20 et 84 ans), aucune tendance relative à l'âge n'a été observée pour la lévodopa et la carbidopa. La dose doit être ajustée avec précaution chez les patients âgés de 85 ans ou plus.

Insuffisance rénale ou hépatique

La pharmacocinétique d'Onerji chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été établie. Les voies d'élimination de la lévodopa et de la carbidopa sont principalement non rénales. D'après l'analyse PK de population, la clairance de la créatinine pourrait influencer l'élimination de la carbidopa. Toutefois, l'ampleur de l'effet en cas de clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min n'est pas jugée cliniquement pertinente. La dose doit être ajustée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Poids corporel

L'effet du poids corporel sur la pharmacocinétique de la lévodopa après l'administration d'Onerji en perfusion n'a pas été spécifiquement évalué. D'après l'analyse PK de population (poids compris entre 43 et 136 kg), le poids corporel pourrait influencer le volume de distribution et donc l'exposition à la lévodopa et à la carbidopa. Toutefois, aucun ajustement posologique n'est requis sur la base du poids corporel étant donné que la dose est adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Sexe ou origine ethnique

L'effet du sexe sur la pharmacocinétique après l'administration d'Onerji en perfusion n'a pas été spécifiquement évalué. D'après l'analyse PK de population, l'élimination de la lévodopa était inférieure de 13 % chez les femmes par rapport aux hommes.

Après l'administration d'Onerji, les expositions à la carbidopa et à la lévodopa étaient comparables chez les sujets japonais et les sujets caucasiens.

Aucun ajustement posologique n'est requis sur la base du sexe ou de l'origine ethnique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études ayant évalué la toxicité pour les fonctions de reproduction, la lévodopa et l'association lévodopa/carbidopa ont toutes deux provoqué des malformations viscérales et squelettiques chez le lapin.

Dans une étude de toxicité en administration répétée menée chez le cochon nain avec la formation d'Onerji en perfusion sous-cutanée, les effets observés se sont limités à des réactions aux sites de perfusion. Dans cette étude, à la dose maximale évaluée, les expositions systémiques à la lévodopa et à la carbidopa étaient respectivement presque 6 à 8 fois supérieures et 1,5 fois supérieures aux expositions observées chez l'être humain à la dose maximum recommandée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arginine
Acide ascorbique (E 300)
Acétylcystéine
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après ouverture

À utiliser immédiatement. Le médicament doit être utilisé dans un délai de 24 heures (durée de la perfusion).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur (entre -25 °C et -15 °C).
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière

Onerji doit être décongelé avant son utilisation. Un délai de 5 heures minimum doit être observé entre le retrait du congélateur et l'utilisation d'Onerji.

La date limite d'utilisation (45 jours après la date de décongélation) doit être notée dans l'espace prévu à cet effet sur la boîte.

Après décongélation : conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas recongeler. À utiliser dans un délai de 45 jours (date limite d'utilisation notée sur l'emballage d'origine).

Ne pas utiliser Onerji si la date limite d'utilisation et/ou la date de péremption sont dépassées.

Ne pas sortir plus de 2 flacons de l'emballage pour l'administration de la dose quotidienne.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre transparent de type I munis d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et d'un capuchon amovible en plastique bleu roi avec sertissage en aluminium.

Chaque flacon contient 7,2 mL de solution pour perfusion.

Présentation de 30 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Les flacons d'Onerji sont à usage unique.
- La dose quotidienne doit être préparée immédiatement avant son administration afin qu'il ne s'écoule pas plus de 25 heures entre le début de la préparation et la fin de la perfusion quotidienne.
- Si un élément ou son emballage est détérioré, ne pas l'utiliser. Le jeter en respectant les mesures de sécurité et en prendre un nouveau.
- Onerji ne doit être utilisé que si la solution a une couleur jaunâtre.
- Onerji ne doit pas être utilisé si la solution est trouble, si elle contient des particules et/ou si elle est marron.
- Si la solution contient des bulles, attendre qu'elles disparaissent avant de retirer le capuchon bleu du flacon.
- Ne pas retirer le capuchon bleu du flacon d'Onerji avec les dents.
- Ne pas toucher le bouchon en caoutchouc gris du flacon d'Onerji afin de limiter les risques de contamination.
- En cas de déversement d'Onerji, nettoyer immédiatement pour éviter tout contact accidentel avec la peau ou les yeux.
- Si de la solution d'Onerji a été renversée sur le réservoir (cartouche de médicament Yurway en cas d'utilisation du système de délivrance Yurway, ou seringue en cas d'utilisation de la pompe Crono Twin ND), celui-ci doit être remplacé.
- Le flacon et l'adaptateur pour flacon doivent être éliminés après que le médicament a été transféré dans le réservoir.
- S'il reste de la solution dans les réservoirs à la fin de la perfusion quotidienne, elle doit être jetée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Onerji doit être administré par voie sous-cutanée en utilisant exclusivement l'un des systèmes de délivrance suivants :

- Le **système de délivrance Yurway**, qui comprend une pompe rechargeable Yurway et une

cartouche de médicament (réservoir) Yurway stérile à usage unique contenant la solution d'Onerji munies d'adaptateurs pour flacon. Ce système doit être utilisé avec des kits de perfusion stériles à usage unique. Si le système de délivrance Yurway est utilisé, consulter son mode d'emploi pour obtenir des instructions détaillées.

- La pompe **Crono Twin ND**, qui s'utilise avec des seringues (réservoirs), des adaptateurs pour flacon et des kits de perfusion stériles à usage unique. Si la pompe Crono Twin ND est utilisée, consulter son mode d'emploi pour obtenir des instructions détaillées.

Une formation doit être dispensée au patient et, le cas échéant, à son aidant avant qu'ils utilisent le système de délivrance Yurway ou la pompe Crono Twin ND pour la première fois. Cette formation doit être renouvelée par la suite si nécessaire. Seuls les patients et aidants formés et jugés compétents peuvent utiliser les systèmes de délivrance.

Les instructions pour la préparation de la perfusion d'Onerji avant son administration sont fournies dans la notice.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU1/26/2026/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Avant la commercialisation d'Onerji® dans chaque État membre, Tanabe Pharma GmbH doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, notamment des supports de communication, des modalités de diffusion et des autres aspects du programme, avec l'autorité nationale compétente. Ce programme est destiné à limiter le risque de réactions au site de perfusion associé à Onerji® en sensibilisant et en informant les patients (et/ou leurs aidants) sur les mesures à prendre pour limiter ce risque.

Tanabe Pharma GmbH s'assurera, dans chaque État membre dans lequel Onerji® est commercialisé, que tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Onerji® auront accès au dossier éducatif et le remettront à leurs patients. Ce dossier se compose des éléments suivants :

- Dossier d'information destiné au patient

Le dossier d'information destiné au patient contient la notice du médicament, le mode d'emploi du système de délivrance du médicament détaillant les instructions d'utilisation et de manipulation de la pompe à perfusion (système de délivrance Yurway ou pompe Crono Twin ND) ainsi qu'un guide à destination du patient/de l'aidant.

Les principaux éléments du guide à destination du patient sont les suivants :

- Description des réactions au site de perfusion, y compris les symptômes, qui pourraient être les signes d'une inflammation ou d'une infection ;
- Détails sur la façon de minimiser le risque de réactions au site de perfusion, précisant notamment que le site de perfusion sous-cutanée doit être changé chaque jour, avec une rotation systématique des sites, afin d'éviter de réutiliser un site de perfusion pendant au moins 2 semaines ;
- Mesures à suivre dans le cas où un patient présente une réaction au site de perfusion ;
- Références à la notice et/ou au mode d'emploi.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/mL solution pour perfusion
lévodopa/carbidopa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 60 mg de lévodopa et 7,5 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).
Chaque flacon de 7,2 mL contient 432 mg de lévodopa et 54 mg de carbidopa.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : arginine (E 300), acide ascorbique, acétylcystéine, polysorbate 80 (E 433), eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
30 flacons
(432 mg + 54 mg)/7,2 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au congélateur entre -25 °C et -15 °C.

Après décongélation : À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas recongeler.

À utiliser avant : (45 jours maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU1/26/2026/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onerji

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/mL perfusion
lévodopa/carbidopa
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/mL solution pour perfusion lévodopa/carbidopa

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Onerji et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Onerji
3. Comment utiliser Onerji
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Onerji
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Instructions pour la préparation de la perfusion d'Onerji avant son administration

1. Qu'est-ce qu'Onerji et dans quels cas est-il utilisé

Onerji contient deux substances actives : la lévodopa et la carbidopa, toutes deux appartenant à une classe de médicaments appelés antiparkinsoniens.

Onerji est utilisé pour traiter les variations de la capacité à réaliser des mouvements (fluctuations motrices) chez les adultes atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, lorsque ces symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par des médicaments par voie orale. La maladie de Parkinson est une maladie progressive du système nerveux central qui provoque des tremblements, une raideur, des mouvements lents et des problèmes d'équilibre.

La maladie de Parkinson se caractérise par la destruction progressive des cellules du cerveau qui fabriquent un messenger chimique appelé dopamine, ce qui entraîne une diminution de la quantité de dopamine dans le cerveau. La lévodopa contenue dans Onerji permet d'augmenter la quantité de dopamine dans l'organisme, car l'organisme transforme la lévodopa en dopamine. Cela contribue à atténuer les symptômes de la maladie de Parkinson. L'autre substance active d'Onerji, la carbidopa, augmente l'efficacité de la lévodopa en empêchant qu'elle soit trop rapidement dégradée dans l'organisme, ce qui permet à une plus grande quantité de lévodopa d'atteindre le cerveau. Cela contribue également à limiter les effets indésirables en permettant une utilisation plus efficace de la lévodopa.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Onerji

N'utilisez jamais Onerji

- si vous êtes allergique à la lévodopa, à la carbidopa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez un glaucome à angle fermé (incapacité de l'œil à évacuer les liquides, ce qui entraîne une augmentation rapide de la pression dans l'œil et un endommagement du nerf de l'œil).
- si vous prenez des médicaments pour traiter la dépression appelés inhibiteurs non sélectifs de la

monoamine oxydase (IMAO non sélectifs), tels que la phénelzine et la tranlycypromine.

- si vous présentez des problèmes sévères de raisonnement et de mémoire (trouble cognitif).
- si vous avez une tumeur de la glande surrénale (phéochromocytome).
- si vous avez des problèmes hormonaux, comme une production excessive de cortisol (syndrome de Cushing) ou une production excessive d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie).

Si vous êtes dans l'une de ces situations, n'utilisez pas Onerji. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant ou pendant l'utilisation d'Onerji si vous êtes dans l'une ou plusieurs des situations suivantes :

- Vous avez eu une crise cardiaque, des vaisseaux sanguins bouchés dans votre cœur ou tout autre problème cardiaque, notamment un rythme cardiaque irrégulier.
- Vous avez un glaucome à angle ouvert chronique, un trouble de l'œil dans lequel l'augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil endommage progressivement le nerf de l'œil. Vous devrez faire régulièrement contrôler la pression à l'intérieur de votre œil.
- Vous avez un ulcère de l'estomac.
- Vous entendez, voyez ou ressentez des choses qui n'existent pas (hallucinations), ce qui peut provoquer une confusion, des problèmes pour dormir (insomnie) et des rêves intenses. Ou vous avez des pensées et comportements inhabituels, comme une paranoïa, une confusion, un comportement agressif ou agité.
- Vous présentez une dépression avec des pensées suicidaires.
- Vous ressentez des envies ou besoins impérieux d'adopter un comportement qui vous est inhabituel et vous ne pouvez pas résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'effectuer des activités qui pourraient être dangereuses pour vous-même ou pour les autres. Ces comportements sont appelés troubles du contrôle des impulsions, qui comprennent des comportements tels que dépendance au jeu, prise excessive de nourriture, dépenses excessives, pulsions ou obsessions sexuelles anormalement accrues avec une augmentation des pensées et des sensations à caractère sexuel.
- Vous avez des vertiges ou vous vous sentez étourdi(e) lorsque vous vous levez ou vous redressez, en raison d'une chute de la tension artérielle (hypotension orthostatique).
- Vous ressentez une forte somnolence ou vous vous endormez de façon soudaine pendant vos activités du quotidien.
- Vous présentez des mouvements involontaires et incontrôlés des membres, du dos, du cou ou du menton, ou une augmentation des raideurs ou un ralentissement des mouvements (dyskinésie).
- Vous développez une faiblesse, une douleur, un engourdissement ou une perte de sensibilité au niveau des doigts ou des pieds (polyneuropathie). Votre médecin recherchera ces signes et symptômes avant le début du traitement par Onerji et régulièrement par la suite. Informez votre médecin si vous avez déjà des problèmes au niveau des nerfs.
- Vous remarquez une modification de votre peau au site de la perfusion d'Onerji, comme une rougeur, de la chaleur, un gonflement ou une douleur. Cela pourrait indiquer une infection, en particulier si vous avez de la fièvre.

N'arrêtez pas d'utiliser Onerji sans en parler d'abord avec votre médecin. L'arrêt brutal du traitement ou une diminution rapide de la dose peut entraîner un problème grave appelé hyperpyrexie et confusion liées au sevrage. Ceci se manifeste par de la fièvre, une raideur musculaire, une accélération de la respiration, une transpiration excessive et une modification de l'état de conscience.

Durant le traitement, des examens réguliers du foie, des reins, de la fonction cardiaque, du sang et de la circulation sanguine sont recommandés.

Onerji pourrait fausser certaines analyses, notamment les analyses de sang et d'urine.

Enfants et adolescents

Onerji ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Onerji

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser :

- des médicaments pour traiter la dépression appelés inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO non sélectifs), tels que la phénelzine et la tranylcypromine. N'utilisez pas Onerji en même temps que ces médicaments. Ces médicaments doivent être arrêtés au moins deux semaines avant le début du traitement par Onerji.

D'autre part, informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez :

- des médicaments pour traiter la dépression appelés antidépresseurs tricycliques, tels que la trimipramine et l'amitriptyline.
- des médicaments pour traiter la maladie de Parkinson appelés :
 - inhibiteurs sélectifs de monoamine oxydase B, tels que la rasagiline et la sélégiline,
 - inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT), tels que l'entacapone, l'opicapone et la tolcapone,
 - amantadine.
- des médicaments pour traiter l'hypertension.
- des médicaments pour traiter les troubles de la santé mentale ou l'anxiété, tels que les phénothiazines, les butyrophénones et la rispéridone.
- des médicaments pour traiter la nausée et les vomissements, en particulier le métoclopramide.
- un médicament pour traiter la tuberculose, appelé isoniazide.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Onerji.

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation des médicaments contenant de la lévodopa et de la carbidopa chez la femme enceinte. Toutefois, les études effectuées chez l'animal ont montré que ces médicaments pourraient être néfastes pour l'enfant à naître. Onerji n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace.

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Onerji.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Onerji peut avoir une influence importante sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des outils ou des machines. En effet, il peut provoquer une forte somnolence et des endormissements soudains (attaques de sommeil). Onerji peut faire baisser la pression sanguine, ce qui peut provoquer des vertiges et des étourdissements. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines tant que vous ne savez pas comment Onerji vous affecte.

Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines tant que vous ne vous sentez pas complètement éveillé(e), ou que vous vous sentez étourdi(e) ou que les vertiges n'ont pas totalement disparu.

Onerji contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 3 mg de polysorbate 80 par mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment utiliser Onerji

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La prise d'inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase ou IMAO non sélectifs (médicaments destinés à traiter la dépression, tels que la phénelzine et la tranylcypromine) doit être arrêtée au moins deux semaines avant le début du traitement par Onerji.

L'utilisation d'Onerji et de la pompe à perfusion vous sera expliquée (ainsi qu'à votre aidant, le cas échéant) avant que vous commenciez à utiliser le traitement chez vous. Votre aidant et vous ne pourrez utiliser les pompes à perfusion qu'une fois que vous aurez été formés et jugés capables de les utiliser. En cas de difficultés d'utilisation, vous devrez suivre une remise à niveau.

Avant d'utiliser Onerji, lisez les instructions de la pompe à perfusion indiquées à la rubrique 7.

Si vous utilisez le système de délivrance Yurway, consultez également son mode d'emploi pour obtenir des instructions détaillées.

Si vous utilisez la pompe Crono Twin ND, consultez également son mode d'emploi pour obtenir des instructions détaillées.

Utilisez toujours des techniques stériles lorsque vous utilisez Onerji ; alternez les sites de perfusion et utilisez un nouveau kit de perfusion chaque jour. Les sites de perfusion ne doivent pas se situer au niveau de lésions cutanées (comme des nodules, hématomes, zones rouges ou enflées), des os, des vaisseaux sanguins, des tatouages et des cicatrices.

Quelle quantité utiliser

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant les indications de votre médecin. Votre médecin déterminera la dose d'Onerji que vous devrez utiliser et ajustera vos autres médicaments, si besoin. La dose quotidienne de lévodopa provenant d'Onerji sera déterminée par votre médecin en fonction de vos besoins, parmi les 8 schémas possibles (allant de 370 mg à 720 mg). Onerji est utilisé avec une dose de lévodopa par voie orale à prendre le matin.

Votre médecin pourra ajuster la dose d'Onerji si vous prenez des inhibiteurs de COMT.

Comment Onerji est administré

Onerji est administré en perfusion (goutte à goutte) sous la peau (voie sous-cutanée), au niveau de l'abdomen (ventre), du flanc (partie latérale corps située entre la dernière côte et la hanche) ou de la partie externe de la cuisse. Si nécessaire, il peut également être administré dans la face arrière du bras. La perfusion est administrée à l'aide d'une pompe à perfusion (système de délivrance Yurway ou pompe Crono Twin ND). La pompe délivre Onerji en continu sur des cycles de 24 heures.

Un site de perfusion différent doit être utilisé chaque jour, et un délai d'au moins deux semaines doit être respecté avant de réutiliser un site. La zone de la perfusion doit être nettoyée à l'aide d'un désinfectant, selon les recommandations de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Les sites de perfusion ne doivent pas se situer au niveau de lésions cutanées (par exemple boule, rougeur ou gonflement), d'os, de vaisseaux sanguins, de tatouages ou de cicatrices (voir rubrique 7). Les canules (petits tubes connectés à la pompe à perfusion qui permettent au médicament de s'écouler dans le corps) doivent être espacées d'au moins 5 cm et être distantes d'au moins 5 cm du nombril.

Si vous oubliez d'utiliser Onerji

Si vous oubliez d'utiliser Onerji, démarrez votre pompe pour vous administrer votre dose habituelle dès que possible.

Si vous arrêtez d'utiliser Onerji

N'arrêtez pas d'utiliser Onerji de façon définitive, sauf si votre médecin vous le demande. Un arrêt brutal d'Onerji pourrait entraîner un grave problème appelé hyperpyrexie et confusion liées au sevrage (voir également la rubrique *Avertissements et précautions*).

La perfusion d'Onerji peut être arrêtée pendant de courtes périodes, le temps de prendre une douche par exemple. Si vous arrêtez d'utiliser Onerji pendant plus de 3 heures, prenez de la lévodopa par voie orale, conformément aux instructions de votre médecin, jusqu'à la reprise du traitement par Onerji.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez d'utiliser Onerji et contactez votre médecin immédiatement si vous présentez les effets indésirables graves suivants :

- gonflement du visage, de la langue ou de la gorge rendant la déglutition ou la respiration difficile, ou urticaire. Ces symptômes peuvent indiquer une réaction allergique sévère.

La fréquence de ces événements ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Votre médecin déterminera si vous pouvez continuer d'utiliser Onerji.

Autres effets indésirables d'Onerji

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- infection au site de perfusion
- rougeur (érythème) au site de perfusion
- croûte sèche et sombre (escarre) au site de perfusion
- accumulation de sang sous la peau (hématome) au site de perfusion
- douleur au site de perfusion
- boule (nodule) au site de perfusion
- mouvements anormaux (dyskinésie), caractérisés par des mouvements musculaires involontaires
- faible taux de vitamine B6 dans le sang

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- modification de la couleur de la peau (décoloration) au site de perfusion
- saignement (hémorragie) au site de perfusion
- durcissement de la peau (induration) au site de perfusion
- démangeaisons (prurit) au site de perfusion
- réactions au site de perfusion
- gonflement au site de perfusion
- cloques (vésicules) au site de perfusion
- diminution du contrôle des symptômes de la maladie de Parkinson en raison d'une diminution plus rapide des effets du médicament (aggravation des périodes « off »)
- faible taux de vitamine B12 dans le sang
- faible taux d'acide folique dans le sang
- voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- problèmes nerveux au niveau des mains ou des pieds, tels que faiblesse, douleur, engourdissement ou perte de sensibilité (neuropathie périphérique)
- inflammation de la peau (dermatite de contact)
- nausées
- étourdissements
- chute
- pression sanguine basse (hypotension)
- tremblements incontrôlables
- anxiété
- insomnie
- maux de tête (céphalées)
- augmentation du taux d'homocystéine dans le sang (hyperhomocystéinémie), une substance qui favorise la fabrication de protéines dans le corps

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- faiblesse (asthénie)

- réactions au site de perfusion (autres que celles décrites ci-dessus), irritation, décollement ou destruction des couches supérieures de la peau et autres réactions en cas de fuite du médicament
- vertiges ou tête qui tourne au passage à la position debout, dus à une chute de la pression sanguine (hypotension orthostatique)
- sens du toucher anormal et désagréable (dysesthésie)
- sensations anormales, telles que fourmillements, engourdissement, picotements ou sensation de brûlure (paresthésie)
- gonflement du bas des jambes ou des mains provoqué par une accumulation de liquide (œdème périphérique)
- somnolence
- rêves anormaux
- difficulté à réaliser des mouvements (hypokinésie)
- incapacité à bouger les muscles volontairement (akinésie)
- diminution de l'appétit
- spasmes musculaires incontrôlables – affectant les yeux, la tête, le cou et le corps (dystonie)
- confusion (état confusionnel)
- idées délirantes (fausses croyances)
- dépression
- gêne
- bouche sèche
- modification ou diminution du sens du goût (altération du goût)
- réaction allergique
- éruption sur la peau
- difficultés à contrôler ses actes et ses réactions (troubles du contrôle des impulsions)
- douleurs dans les extrémités (bras ou jambes)
- inflammation des tissus graisseux situés sous la peau (panniculite)
- sensation d'évanouissement imminent (prodromes de syncope)
- fièvre
- trouble du sommeil caractérisé par une agitation pendant le sommeil et par des rêves souvent désagréables s'accompagnant de vocalises et de mouvements brusques (trouble du comportement du sommeil)
- sommeil de mauvaise qualité (trouble du sommeil)
- vomissements
- mouvements involontaires s'accompagnant de fièvre et d'autres symptômes comme une altération de l'état de conscience (syndrome d'hyperpyrexie dyskinésie)
- mouvements rapides des yeux

Fréquence indéterminée : ces effets n'ont pas été observés avec Onerji mais pourraient survenir :

- infection urinaire
- incapacité à vider complètement sa vessie
- coloration des urines
- fuites urinaires
- cancer de la peau
- faible nombre de globules rouges (entraînant une fatigue et une faiblesse)
- très faible nombre de certains globules blancs (agranulocytose)
- faible nombre de globules blancs (leucopénie)
- faible nombre de plaquettes
- idées de se faire du mal (pensées d'automutilation)
- déconnexion avec la réalité (trouble psychotique)
- agitation
- désorientation
- apparition de pulsions (syndrome de dysrégulation dopaminergique)
- joie extrême ou énergie démesurée
- augmentation de la libido

- peurs ou suspicions infondées
- troubles de la pensée, de la mémoire ou de la concentration
- endormissement soudain sans signe avant-coureur
- fièvre, raideur des muscles, accélération de la respiration, transpiration excessive et modification de l'état de conscience (syndrome malin des neuroleptiques)
- trouble de la coordination (marche instable)
- affaissement de la paupière, rétrécissement de la pupille, absence de transpiration d'un côté du visage (syndrome de Horner)
- déclin de la mémoire et des capacités à réfléchir
- vision floue
- vision double
- pupilles dilatées
- regard fixe vers le haut ou vers le côté (crise oculogyre)
- spasmes ou clignements incontrôlés des paupières
- palpitations
- rythme cardiaque anormal
- tension artérielle élevée
- évanouissement
- veines inflammées avec des caillots de sang
- bouffées de chaleur soudaines
- essoufflement
- respiration irrégulière
- enrouement ou modification de la voix
- hoquet
- douleurs abdominales
- constipation
- diarrhée
- flatulences
- saignement intestinal
- ulcère de l'estomac
- difficultés à avaler
- indigestion
- sensation de brûlure au niveau de la langue
- incapacité à ouvrir complètement la bouche (mâchoire bloquée)
- grincement de dents
- modification de la couleur de la salive
- salivation excessive
- gonflement sous la peau (visage, lèvres)
- transpiration excessive
- démangeaisons de la peau
- apparition de petites taches roses sur la peau (purpura de Henoch-Schönlein)
- urticaire
- modification de la couleur de la transpiration
- perte de cheveux
- spasmes musculaires
- érection prolongée et douloureuse
- fatigue extrême
- sensation de se sentir mal
- démarche chancelante
- douleur thoracique
- prise de poids
- perte de poids

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Appendix V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Onerji

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ce médicament est conservé au congélateur avant d'être remis aux patients ou aux aidants. Onerji sera décongelé avant de vous être remis ou d'être remis à votre aidant.

Après ouverture : à utiliser immédiatement. Le produit doit être utilisé dans un délai de 24 heures (durée de la perfusion).

Une fois décongelé, Onerji doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C et **ne doit pas être placé au réfrigérateur ni recongelé**. Après le retrait du congélateur, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant 45 jours maximum (date limite d'utilisation). N'utilisez pas le médicament après la date limite d'utilisation.

Ne sortez pas plus de 2 flacons à la fois pour l'administration de la dose quotidienne. Conservez les autres flacons d'Onerji dans l'emballage d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Onerji

- Les substances actives sont la lévodopa et la carbidopa. Chaque millilitre contient 60 mg de lévodopa et 7,5 mg de carbidopa (sous forme monohydratée). Chaque flacon de 7,2 mL contient 432 mg de lévodopa et 54 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).
- Les autres composants sont l'arginine, l'acide ascorbique (E 300), l'acétylcystéine, le polysorbate 80 (E 433 ; voir rubrique 2 *Onerji contient du polysorbate 80*) et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Onerji et contenu de l'emballage extérieur

Onerji est une solution pour perfusion (perfusion) limpide jaunâtre. La solution est conditionnée dans des flacons en verre transparent munis d'un bouchon en caoutchouc et d'un capuchon amovible en plastique bleu roi avec sertissage en aluminium. Chaque flacon contient 7,2 mL de solution pour perfusion.

Présentation de 30 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Düsseldorf
Allemagne

Fabricant

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instructions pour la préparation de la perfusion d'Onerji avant son administration

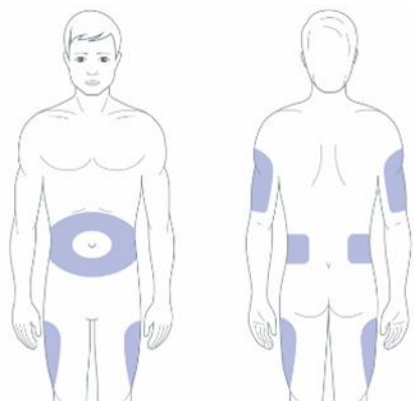
Instructions pour la préparation de la perfusion d'Onerji avant son administration

- Les flacons d'Onerji sont à usage unique.
- La perfusion quotidienne doit être préparée immédiatement avant son administration afin qu'il ne s'écoule pas plus de 25 heures entre le début de la préparation et la fin de la perfusion quotidienne.
- Si un élément ou son emballage est détérioré, ne l'utilisez pas. Jetez-le en respectant les mesures de sécurité et prenez-en un neuf.
- N'utilisez pas Onerji si la solution est marron.
- Si la solution contient des bulles, attendez qu'elles disparaissent avant de retirer le capuchon bleu du flacon.
- Ne retirez pas le capuchon bleu du flacon d'Onerji avec les dents.
- Ne touchez pas le bouchon en caoutchouc gris (membrane grise) en haut du flacon afin de limiter les risques de contamination.
- Si vous renversez de la solution d'Onerji, nettoyez immédiatement pour éviter tout contact accidentel avec la peau ou les yeux.
- S'il reste de la solution dans le réservoir à la fin de la perfusion, jetez-la.

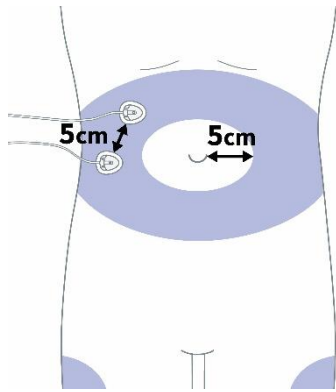
Choix des sites de perfusion

Onerji est administré sous la peau au niveau :

- de l'abdomen
- du flanc
- de la face externe de la cuisse
- de la face arrière du bras, au besoin.



Les canules doivent être espacées d'au moins 5 cm et être **distantes** d'au moins 5 cm du nombril.



Les zones suivantes **ne doivent pas** être utilisées comme sites de perfusion :

- lésions cutanées, p. ex. boule, rougeur, gonflement, irritation, saignement, ecchymose ou infection
- au-dessus des os ou des vaisseaux sanguins
- tatouages
- cicatrices

Les sites de perfusion doivent être changés chaque jour (toutes les 24 heures), et un délai d'au moins deux semaines doit être respecté avant de réutiliser un site. Vous devez donc alterner systématiquement les sites de perfusion.

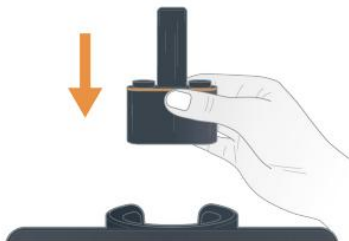
Onerji ne peut être administré qu'avec l'un des systèmes de délivrance suivants :

- **Système de délivrance Yurway**
- **Pompe Crono Twin ND**

Préparation de la perfusion d'Onerji avec le système de délivrance Yurway

Pour savoir comment administrer Onerji à l'aide du système de délivrance Yurway, consultez le manuel d'utilisation du système de délivrance Yurway.

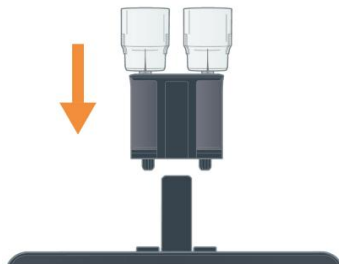
- Lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.
- Utilisez une surface plate, plane et propre comme espace de travail.
- Rassemblez le matériel suivant : 1 cartouche Yurway (préassemblée avec deux adaptateurs de flacon), tampons d'alcool, 2 kits de perfusion, 2 flacons d'Onerji et 2 compresses de gaze propres
- Programmez la station de contrôle Yurway conformément à la section 4.3.2 du manuel d'utilisation du système de délivrance Yurway.
- Insérez la pompe dans le support.



- Insérez la pompe rechargeable Yurway dans le support.
- Attendez que la connexion soit établie entre la station de contrôle Yurway et la pompe rechargeable Yurway (cela prend environ 30 secondes).

N'utilisez pas la cartouche de médicament Yurway si elle est tombée. Dans ce cas, jetez-la en respectant les mesures de sécurité et utilisez-en une autre.

- Fixez la cartouche de médicament Yurway à la pompe.



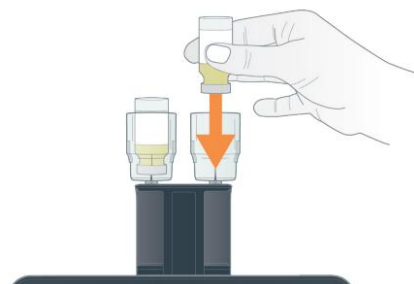
- Ouvrez une cartouche de médicament Yurway neuve et retirez-la de son emballage.
- Glissez la cartouche de médicament Yurway dans la pompe rechargeable Yurway.
- Appuyez sur **NEXT** (SUIVANT) sur l'écran de la station de contrôle Yurway pour continuer.

- Inspectez la solution d'Onerji dans les flacons.

- Retournez délicatement chaque flacon d'Onerji 5 fois. Ne les agitez pas pour éviter la formation de bulles.
- La solution doit être limpide, jaunâtre et sans particules.



- Insérez le flacon dans l'adaptateur pour flacon fixé à la cartouche (réservoir).



- Retirez les capuchons bleus des flacons d'Onerji.
- Jetez les capuchons avec les ordures ménagères.
- Retournez les flacons d'Onerji vers le bas et insérez-les dans les adaptateurs jusqu'à la butée (« clic »).
- Appuyez sur **NEXT** (SUIVANT) sur l'écran de la station de contrôle Yurway pour continuer.

- Vérifiez que les flacons sont correctement insérés.



- Appuyez sur les flacons d'Onerji pour vérifier qu'ils sont complètement insérés.
- Appuyez sur le bouton de la station de contrôle Yurway conformément à la section 4.4.3 du manuel d'utilisation du système de délivrance Yurway.

- Attendez que la cartouche de médicament Yurway se remplisse.



- Laissez la pompe à perfusion Yurway (pompe rechargeable Yurway connectée à la cartouche de médicament Yurway) dans son support jusqu'au remplissage complet de la pompe. Cela prend environ 7 minutes.
- La progression du remplissage est visible sur la station de contrôle Yurway, qui vous indiquera quand le remplissage sera terminé.

- Retirez les adaptateurs pour flacon de la cartouche de médicament Yurway.



- Dévissez les adaptateurs pour flacon (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre). Il est possible qu'il reste un peu de solution dans les flacons d'Onerji ; cela est normal.
- Jetez les flacons usagés fixés aux adaptateurs pour flacon conformément à la réglementation locale.

Consultez le manuel d'utilisation du système de délivrance Yurway pour connaître les étapes suivantes.

Préparation de la perfusion d'Onerji avec la pompe Crono Twin ND

Pour savoir comment administrer Onerji à l'aide de la pompe Crono Twin ND, consultez le manuel d'utilisation de la pompe Crono Twin ND.

- Lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.
- Utilisez une surface plate, plane et propre comme espace de travail.
- Rassemblez le matériel suivant : 2 seringues CRC Crono de 10 mL avec embout Luer-Lock ; 2 adaptateurs pour flacon, tampons d'alcool, 2 kits de perfusion, 2 flacons d'Onerji et 2 compresses de gaze propres.
- Inspectez la solution d'Onerji dans les flacons :
 - Retournez délicatement chaque flacon d'Onerji 5 fois. **Ne les agitez pas** pour éviter la formation de bulles.
 - La solution doit être limpide, jaunâtre et sans particules.



- Prenez 2 flacons d'Onerji et retirez les capuchons bleus.



- Connectez les 2 flacons aux 2 adaptateurs.
 - Retirez complètement l'opercule de l'adaptateur.



- Tenez fermement le flacon sur une surface dure, et enfoncez la coque de l'adaptateur bien droit sur le flacon jusqu'à la butée (« clic »).



- Tenez la coque de l'adaptateur par le bord extérieur et tirez tout droit pour la retirer du flacon.



- Connectez les seringues aux flacons.
 - Retirez la seringue de son emballage.



- Vissez la seringue (dans le sens des aiguilles d'une montre) sur le connecteur de l'adaptateur pour flacon.



- Aspirez la solution contenue dans le flacon.
 - Retournez le flacon. Poussez complètement le piston vers le haut.



- Tenez l'ensemble verticalement et tirez sur le piston pour aspirer 6,5 mL.



- Vérifiez que vous avez prélevé au moins 6,5 mL avant de déconnecter le flacon.
- Déconnectez les flacons des seringues.
 - Retournez le flacon et dévissez la seringue (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre).



- Jetez les flacons d'Onerji usagés fixés aux adaptateurs pour flacon conformément à la réglementation locale.

Consultez le manuel d'utilisation de la pompe Crono Twin ND pour connaître les étapes suivantes.