

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/mL soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 60 mg di levodopa e 7,5 mg di carbidopa (come monoidrato).

Ogni flaconcino da 7,2 mL contiene 432 mg di levodopa e 54 mg di carbidopa (come monoidrato).

### Eccipiente con effetti noti

Ogni mL contiene 3 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione (infusione).

Soluzione limpida di colore giallastro. Il pH è compreso tra 9,3 e 9,7 e l'osmolalità è compresa tra circa 900 e 1 100 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Onerji è indicato per il trattamento delle fluttuazioni motorie in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato che non raggiungono un controllo sufficiente con i medicinali antiparkinsoniani orali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Onerji è somministrato insieme a una dose orale mattutina di levodopa. Dosi aggiuntive di levodopa orale possono essere prescritte al bisogno. Se necessario, possono essere assunte in concomitanza altre classi di medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson, con aggiustamento al bisogno.

La dose massima giornaliera raccomandata di Onerji è di 720 mg per la componente levodopa e di 90 mg per la componente carbidopa. Il trattamento con Onerji prevede una dose diurna personalizzata, somministrata nell'arco di 18 ore, a partire da circa 3 ore prima dell'orario previsto di risveglio del paziente, e una dose notturna fissa, somministrata nell'arco di 6 ore.

#### *Istruzioni per l'avvio del trattamento e la titolazione*

- Passaggio 1: la dose totale giornaliera equivalente di levodopa orale deve essere calcolata utilizzando i fattori di conversione per levodopa adatti (Tabella 1).
- Passaggio 2: il trattamento con Onerji deve essere iniziato alla dose completa (720 mg di levodopa) insieme a una dose orale mattutina di levodopa. Se i pazienti assumevano una dose totale giornaliera equivalente di levodopa orale superiore a 720 mg prima di iniziare il trattamento con Onerji, deve essere somministrata levodopa aggiuntiva per via orale nell'arco della giornata per compensare la differenza tra la dose totale giornaliera equivalente di levodopa orale, meno i 720 mg di levodopa apportati da Onerji e la dose orale mattutina di levodopa. Se Onerji viene somministrato insieme a un inibitore delle catecol-O-metiltransferasi (COMT), deve essere applicato anche il fattore di moltiplicazione per l'inibitore delle COMT alla

componente levodopa di Onerji.

- Passaggio 3: la dose di levodopa orale aggiuntiva deve essere aggiustata, se necessario. Qualora il paziente necessiti di ridurre la dose giornaliera totale di levodopa, la dose di levodopa orale aggiuntiva deve essere aggiustata prima di ridurre la dose di Onerji in base alle indicazioni riportate nella Tabella 2.

#### *Calcolo della dose totale giornaliera equivalente di levodopa orale*

La dose giornaliera equivalente di levodopa per la transizione dalle formulazioni orali di levodopa e dalla terapia con inibitori delle COMT deve essere stabilita applicando i fattori di conversione riportati di seguito (Tabella 1).

**Tabella 1 Calcolo degli equivalenti di levodopa**

Formulazione di levodopa	Fattore di moltiplicazione della dose
Rilascio immediato	1
Rilascio controllato	0,75
Rilascio prolungato	0,5
Se viene utilizzato un inibitore delle COMT, moltiplicare la somma degli equivalenti di levodopa calcolati per:	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1,33 per entacapone</li><li>• 1,5 per opicapone</li><li>• 1,5 per tolcapone</li></ul>

#### *Ottimizzazione e mantenimento*

La dose giornaliera della componente levodopa di Onerji è prescritta dal medico in base alle esigenze del paziente, a scelta tra 8 regimi compresi tra 370 mg e 720 mg (Tabella 2).

**Tabella 2 Dose giornaliera della componente levodopa di Onerji**

Giorno – 18 ore		Notte – 6 ore		Totale giornaliero
Velocità di flusso (mL/h)	Dose di levodopa (mg)	Velocità di flusso (mL/h)	Dose di levodopa (mg)	Dose di 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

#### *Interruzione della terapia*

In linea di massima, è necessario evitare l'interruzione improvvisa o la riduzione rapida della dose di Onerji senza la somministrazione di una terapia dopaminomimetica alternativa, in modo da ridurre il rischio di ipertensione e confusione da sospensione.

Se il paziente necessita di interrompere la terapia con Onerji, la dose deve essere ridotta in modo graduale. In alternativa, il paziente deve passare a levodopa orale.

Onerji può essere interrotto senza ulteriori accorgimenti per brevi periodi di tempo (inferiori a 3 ore), ad esempio quando il paziente fa la doccia.

Se si verifica o si prevede un'interruzione prolungata della terapia (superiore a 3 ore), si deve raccomandare ai pazienti di assumere levodopa orale, seguendo le istruzioni dell'operatore sanitario, fino a quando non sarà possibile riprendere il trattamento con Onerji.

Si raccomanda di prescrivere un medicinale di riserva a base di levodopa orale nel caso in cui la somministrazione di Onerji venga interrotta.

## Popolazioni particolari

### *Anziani*

Nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni, l'aggiustamento della dose deve essere effettuato con cautela.

### *Compromissione renale/epatica*

Non esistono studi della farmacocinetica di Onerji in pazienti con compromissione epatica o renale.

Il trattamento con Onerji è personalizzato mediante titolazione per ottenere un effetto ottimale (che corrisponde a concentrazioni plasmatiche a levodopa e carbidopa ottimizzate per singolo paziente); pertanto, la titolazione della dose tiene conto indirettamente degli effetti potenziali della compromissione epatica o renale sull'esposizione a levodopa e carbidopa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

## Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Onerji nella popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Parkinson.

## Modo di somministrazione

Onerji è somministrato mediante infusione sottocutanea continua, 24 ore al giorno, con una pompa per la somministrazione di medicinali.

Onerji deve essere utilizzato esclusivamente con uno dei seguenti sistemi di somministrazione:

- sistema di somministrazione Yurway, composto da una pompa a batteria ricaricabile Yurway e da una cartuccia per il medicinale Yurway (serbatoio) sterile monouso, alla quale sono fissati gli adattatori per flaconcino. Il sistema di somministrazione Yurway viene utilizzato con set per infusione sterili monouso. Per istruzioni dettagliate, fare riferimento al *Manuale per l'utente del sistema di somministrazione Yurway*;
- pompa Crono Twin ND, che utilizza siringhe (serbatoi), adattatori per flaconcino e set per infusione sterili monouso. Per istruzioni dettagliate, fare riferimento alle *Istruzioni per l'uso di Crono Twin ND*.

Onerji non deve essere somministrato con nessun'altra pompa per la somministrazione di medicinali. I sistemi di somministrazione Yurway e Crono Twin ND sono gli unici a possedere i requisiti di compatibilità con Onerji. Entrambi i sistemi di somministrazione sono programmabili in modo da erogare una velocità di flusso durante le ore diurne e una durante le ore notturne attraverso due sedi di infusione secondo il regime di Onerji prescritto nei pazienti con malattia di Parkinson, e hanno dimostrato di avere prestazioni equivalenti.

Prima di iniziare l'uso a domicilio, il medico deve verificare che il paziente sia in grado di utilizzare il sistema di somministrazione Yurway o la pompa Crono Twin ND in sicurezza e autonomia. I pazienti che, dopo l'addestramento, non sono in grado di eseguire tutte le attività critiche in sicurezza devono utilizzare il sistema con l'aiuto di un *caregiver* addestrato. Solo i pazienti e/o i *caregiver* che siano stati adeguatamente addestrati e siano ritenuti in grado di farlo potranno utilizzare il sistema di somministrazione Yurway o la pompa Crono Twin ND a domicilio. Qualora emergano difficoltà durante l'uso, l'addestramento dovrà essere ripetuto (vedere paragrafo 6.6).

Le zone raccomandate come sedi di infusione sono l'addome, i fianchi e la parte esterna della coscia. Se necessario, può essere utilizzata anche l'area posterolaterale superiore del braccio. Per alcune sedi di infusione più difficili da raggiungere, come i fianchi, può essere necessario l'aiuto di un *caregiver* opportunamente addestrato.

I pazienti (e, se pertinente, i loro *caregiver*) devono essere istruiti ad alternare le sedi di infusione ogni giorno, a evitare di riutilizzare una sede di infusione per almeno 2 settimane, e a pulire l'area di infusione utilizzando un disinfettante, come raccomandato dal loro operatore sanitario. Le cannule

devono essere posizionate ad almeno 5 cm l'una dall'altra e ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico. Le sedi di infusione in corrispondenza di lesioni cutanee (ad es. noduli, ematomi, aree che presentano eritema o edema) o di ossa, vasi sanguigni, tatuaggi o tessuto cicatriziale devono essere evitate (vedere paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Glaucoma ad angolo chiuso.
- Somministrazione concomitante di inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO) (ad es. fenelzina, tranilcipromina).
- Pazienti con compromissione cognitiva significativa.
- Condizioni nelle quali l'uso di medicinali adrenergici sia controindicato, ad es. feocromocitoma, ipertiroidismo e sindrome di Cushing.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Sonnolenza ed episodi di addormentamento improvviso

Levodopa è stata associata a sonnolenza e a episodi di addormentamento improvviso (vedere paragrafo 4.7). Molto raramente sono stati segnalati episodi di addormentamento improvviso durante le attività quotidiane, talvolta in modo inconsapevole o in assenza di segni di avvertimento. I pazienti devono essere informati di questa eventualità e devono essere esortati a prestare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari durante il trattamento (vedere paragrafo 4.7). I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di addormentamento improvviso devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari. Oltre a ciò, è possibile prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

#### Iperpiressia e confusione da sospensione

In conseguenza di una riduzione rapida della dose, della sospensione o di modifiche della terapia dopaminergica, è stato segnalato un complesso di sintomi simile alla sindrome neurolettica maligna (caratterizzato da temperatura elevata, rigidità muscolare, alterazione della coscienza e instabilità autonoma), in assenza di un'altra eziologia ovvia (vedere paragrafo 4.2).

#### Eventi ischemici cardiovascolari

Levodopa deve essere somministrata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari severe. Nei pazienti con anamnesi di infarto miocardico che presentano aritmie atriali, nodali o ventricolari residue, la funzione cardiaca deve essere monitorata con particolare attenzione durante il periodo di aggiustamento iniziale della dose di Onerji.

#### Allucinazioni, psicosi, confusione

Il rischio di comparsa di allucinazioni e psicosi è maggiore nei pazienti che assumono levodopa.

Le allucinazioni possono insorgere poco dopo l'inizio della terapia con levodopa e possono rispondere alla riduzione della dose di levodopa.

Le allucinazioni possono essere accompagnate da confusione, insonnia e attività onirica eccessiva. Possono manifestarsi pensieri e comportamenti anormali, con uno o più sintomi quali idee paranoide, idee deliranti, allucinazioni, confusione, comportamento simil-psicotico, disorientamento, comportamento aggressivo, agitazione e delirio.

I pazienti con un disturbo psicotico maggiore o un'anamnesi di disturbo psicotico devono essere trattati con cautela con Onerji a causa del rischio di esacerbazione della psicosi.

Inoltre, gli antagonisti dopaminergici usati per il trattamento della psicosi possono esacerbare i sintomi della malattia di Parkinson e ridurre l'efficacia di Onerji.

### Controllo degli impulsi, comportamenti compulsivi

I pazienti in trattamento per la malattia di Parkinson con uno o più medicinali che aumentano il tono dopaminergico centrale possono manifestare un desiderio intenso di giocare d'azzardo o fare acquisti, un aumento delle pulsioni sessuali, un'alimentazione incontrollata o compulsiva e/o altri impulsi intensi, con l'incapacità di controllarli.

In alcuni casi, anche se non in tutti, è stata segnalata la scomparsa di questi impulsi con la riduzione della dose o la sospensione del medicinale. I pazienti possono non rendersi conto che si tratta di comportamenti anormali, per questo è importante che i prescrittori pongano ai pazienti o ai loro *caregiver* domande specifiche circa lo sviluppo o l'aumento dell'impulso al gioco d'azzardo o agli acquisti, delle pulsioni sessuali, di un'alimentazione incontrollata o compulsiva o di altri impulsi durante il trattamento con Onerji.

Se un paziente sviluppa tali impulsi, devono essere prese in considerazione la riduzione della dose o la sospensione di Onerji.

### Ipotensione ortostatica

Levodopa può causare ipotensione ortostatica. Onerji deve essere somministrato con cautela con altri medicinali che possono causare ipotensione ortostatica, come gli antipertensivi.

### Discinesia

I medicinali contenenti levodopa possono causare discinesia. Può essere necessaria una riduzione della dose di Onerji o degli altri medicinali utilizzati per il trattamento della malattia di Parkinson.

### Reazioni in sede di infusione

Onerji è associato a reazioni locali in sede di infusione. I pazienti devono essere istruiti ad alternare le sedi di infusione ogni giorno, a evitare di riutilizzare una sede di infusione per almeno 2 settimane, e a pulire l'area di infusione utilizzando un disinfettante. Le cannule devono essere posizionate ad almeno 5 cm l'una dall'altra e ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico. Le sedi di infusione in corrispondenza di lesioni cutanee (ad es. noduli, ematomi, infezioni, aree che presentano eritema o edema) o di ossa, vasi sanguigni, tatuaggi o tessuto cicatriziale devono essere evitate.

I pazienti devono essere istruiti a controllare attentamente la cute della sede di infusione per rilevare eventuali alterazioni indicative di una potenziale infezione, come arrossamento associato a calore, tumefazione e dolore, in particolare se accompagnati da febbre. Le reazioni di infezione della sede di infusione possono essere risolte per la maggior parte con antibiotici per via topica oppure orale, senza necessità di interrompere la terapia con Onerji. Nei casi più seri di infezione della sede di infusione (ad es. cellulite o ascesso) può essere necessario il ricovero in ospedale per la somministrazione di antibiotici per via endovenosa, il drenaggio dell'ascesso e/o la rimozione dei tessuti cutanei infetti.

### Neuropatia

I pazienti devono essere monitorati clinicamente per la comparsa di neuropatia dopo l'inizio del trattamento con Onerji. Ciò vale in particolare per i pazienti con neuropatia pre-esistente, quelli che assumono altri medicinali e quelli che presentano condizioni mediche associate a neuropatia. Se i pazienti sviluppano segni e sintomi di neuropatia dopo l'inizio del trattamento, occorre misurare i livelli di vitamina B6, B9 e B12 (vedere paragrafo 4.8). In caso di deficit, soprattutto se i livelli sono molto bassi, è opportuno provvedere a un'adeguata integrazione.

### Depressione e comportamento suicida

Tutti i pazienti devono essere osservati attentamente per la comparsa di depressione con tendenze suicide.

### Glaucoma cronico ad angolo aperto

I pazienti possono essere trattati con Onerji con cautela, a condizione che la pressione intraoculare sia ben controllata e che il paziente sia monitorato attentamente per la comparsa di variazioni nella pressione intraoculare durante la terapia.

### Ulcera peptica

Nei pazienti con anamnesi di ulcera peptica, il trattamento con levodopa può aumentare la possibilità di emorragie del tratto gastrointestinale superiore.

### Monitoraggio di laboratorio

Durante la terapia prolungata si raccomanda una valutazione regolare della funzionalità epatica, ematopoietica, cardiovascolare e renale.

### Interferenza con le analisi di laboratorio

Levodopa può portare a risultati falsi positivi per i corpi chetonici nelle urine quando vengono utilizzate strisce reattive per determinare la chetonuria, e questa reazione non viene alterata dalla bollitura del campione di urina. L'uso di metodi con glucosio-ossidasi può portare a risultati falsi negativi per la glicosuria. Occorre prestare cautela nell'interpretazione dei livelli plasmatici e urinari delle catecolamine, poiché la terapia con levodopa può causarne l'aumento.

### Eccipiente

Questo medicinale contiene 3 mg di polisorbato 80 per ogni mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Onerji. Per l'associazione generica levodopa/carbidopa, sono note le seguenti interazioni.

### Inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO)

Levodopa è controindicata nei pazienti trattati con inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO) (ad es. fenelzina, tranilcipromina, vedere paragrafo 4.3), poiché la somministrazione concomitante di levodopa con inibitori non selettivi delle MAO può causare una crisi ipertensiva. Questi inibitori devono essere interrotti almeno 14 giorni prima dell'inizio della terapia con Onerji.

È necessaria cautela in caso di somministrazione concomitante di Onerji con i seguenti medicinali:

### Inibitori selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO)

L'uso di inibitori selettivi delle MAO-B (ad es. rasagilina e selegilina) con levodopa può essere associato a ipotensione ortostatica. I pazienti che assumono questi medicinali devono essere monitorati.

### Inibitori delle COMT (tolcapone, entacapone, opicapone)

Gli inibitori delle COMT aumentano la biodisponibilità di levodopa. Può essere necessario aggiustare

la dose di Onerji.

#### Amantadina

Amantadina ha un effetto sinergico insieme a levodopa e può aumentare gli eventi di compromissione epatica e renale correlati a levodopa. Può essere necessario aggiustare la dose di Onerji.

#### Antidepressivi triciclici

Raramente sono state segnalate reazioni avverse, fra cui ipertensione e discinesia, dovute alla somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici e levodopa.

#### Antipertensivi

L'uso concomitante di levodopa/carbidopa e medicinali antipertensivi può causare ipotensione posturale sintomatica. Dopo l'inizio del trattamento o l'aumento della dose di Onerji, può essere necessario ridurre la dose dei medicinali antipertensivi.

#### Antagonisti del recettore dopaminergico D2 e isoniazide

Gli antagonisti del recettore dopaminergico D2 (ad es. fenotiazine, butirrofenoni, risperidone e metoclopramide) e isoniazide possono ridurre l'effetto terapeutico di levodopa. I pazienti devono essere monitorati per il peggioramento dei sintomi della malattia di Parkinson.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati relativi all'uso di levodopa/carbidopa in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali con levodopa e carbidopa hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Onerji non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### Allattamento

Levodopa e potenzialmente i metaboliti di levodopa sono escreti nel latte materno. Vi sono evidenze che la lattazione risulti soppressa durante il trattamento con levodopa.

Non è noto se carbidopa o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di carbidopa nel latte materno.

Le informazioni relative agli effetti di levodopa/carbidopa o dei suoi metaboliti su neonati/lattanti sono insufficienti. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Onerji.

#### Fertilità

In studi sulla riproduzione, la somministrazione di levodopa/carbidopa nei ratti non ha evidenziato effetti sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Levodopa/carbidopa compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, in quanto può essere associato a sonnolenza, episodi di addormentamento improvviso, capogiro e ipotensione ortostatica. Pertanto è necessario prestare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari durante il trattamento con Onerji. I pazienti che manifestano sonnolenza e/o episodi di addormentamento improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o da attività quali l'uso di macchinari fino alla risoluzione di tali episodi ricorrenti e della sonnolenza (vedere paragrafo 4.4).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con la somministrazione di Onerji sono state reazioni in sede di infusione compresi nodulo (70,4%), ematoma (64,9%), dolore (23,2%), infezione (19,3%), eritema (18,4%), escara (12,9%) e discinesia (11,5%). Per le misure di mitigazione, fare riferimento al paragrafo 4.4.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse attese con Onerji sono elencate nella Tabella 3, di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) e in base alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3 Tabella delle reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota<sup>3</sup></b>
Infezioni ed infestazioni	Infezione in sede di infusione <sup>1, 2</sup>			Infezione delle vie urinarie
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)				Melanoma maligno
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia, agranulocitosi, trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità <sup>1</sup>	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Deficit di vitamina B6 <sup>1</sup>	Iperomocisteinemia, deficit di folati <sup>1</sup> , deficit di vitamina B12 <sup>1</sup>	Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Ansia, allucinazioni <sup>1</sup> , insonnia	Sogni anormali, stato confusionale, idee deliranti, depressione <sup>1</sup> , disturbo del controllo degli impulsi <sup>1</sup> , movimento rapido degli occhi, disturbo del comportamento del sonno, disturbo del sonno	Idea di suicidio, disturbo psicotico, agitazione, disorientamento, sindrome da disregolazione dopaminergica, umore euforico, libido aumentata, bruxismo, paranoia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota<sup>3</sup></b>
Patologie del sistema nervoso	Discinesia	Capogiro, cefalea, peggioramento dei periodi "off", neuropatia periferica <sup>1, 2</sup> , tremore	Acinesia, disestesia, sindrome discinesia-iperpiressia, distonia, ipocinesia, parestesia, presincope, sonnolenza, disturbo del gusto	Disturbo cognitivo, episodi di addormentamento improvviso, sindrome neurolettica maligna, atassia, sindrome di Horner, demenza
Patologie dell'occhio				Visione offuscata, diplopia, midriasi, crisi oculogira, blefarospasmo
Patologie cardiache				Palpitazioni, disturbi del ritmo cardiaco
Patologie vascolari		Ipotensione	Ipotensione ortostatica	Iperensione, sincope, tromboflebite, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Dispnea, respirazione anormale, disfonia, singhiozzo
Patologie gastrointestinali		Nausea	Bocca secca, vomito	Dolore addominale, stipsi, diarrea, emorragia gastrointestinale, ulcera peptica, disfagia, dispepsia, glossodinia, flatulenza, alterazione del colore della saliva, ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite da contatto	Pannicolite, eruzione cutanea	Angioedema, iperidrosi, prurito, porpora di Henoch-Schönlein, orticaria, alterazione del colore del sudore, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore a un arto	Spasmi muscolari, trisma

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota<sup>3</sup></b>
Patologie renali e urinarie				Ritenzione urinaria, cromaturia, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema in sede di infusione <sup>1,2</sup> , escara in sede di infusione <sup>1,2</sup> , ematoma in sede di infusione <sup>1,2</sup> , nodulo in sede di infusione <sup>1,2</sup> , dolore in sede di infusione <sup>1,2</sup>	Alterazione del colore in sede di infusione, emorragia in sede di infusione, indurimento in sede di infusione, prurito in sede di infusione, reazione (non specificata) in sede di infusione, tumefazione in sede di infusione <sup>1,2</sup> , vescicole in sede di infusione, durata della risposta terapeutica ridotta	Astenia, fastidio, altre reazioni in sede di infusione <sup>1</sup> , edema periferico <sup>1</sup> , piressia	Stanchezza, malessere, difficoltà di deambulazione, dolore toracico
Esami diagnostici				Peso aumentato, peso diminuito
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Caduta	Abrasione cutanea	
Problemi di prodotto			Fuoriuscita del medicinale sulla cute che può causare reazione locale	

<sup>1</sup> Termini combinati che comprendono termini preferiti strettamente correlati.

<sup>2</sup> Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

<sup>3</sup> Queste reazioni avverse non sono state segnalate con Onerji, ma sono attese per levodopa orale.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Reazioni in sede di infusione*

Le reazioni avverse più comuni associate a Onerji sono state reazioni in sede di infusione (88,8% dei pazienti, nell'arco di un'esposizione media al trattamento pari a 1,6 anni), compresi noduli, ematoma, dolore, infezione, eritema, escara e tumefazione. Le reazioni in sede di infusione sono state per la maggior parte di lieve severità, non gravi e autogestibili dai pazienti. Il 19,3% dei pazienti ha riferito infezioni in sede di infusione, che nella maggior parte dei casi si sono risolte con antibiotici per via topica oppure orale, mentre in altri casi hanno necessitato di antibiotici per via endovenosa e/o di incisione e drenaggio. Per le misure di mitigazione, fare riferimento al paragrafo 4.4.

#### *Discinesia*

È stata segnalata discinesia come reazione avversa nell'11,5% dei pazienti con malattia di Parkinson trattati con Onerji. Gli eventi di discinesia sono stati per la maggior parte di severità lieve o moderata,

e si sono risolti spontaneamente o dopo la riduzione della dose di levodopa. Il trattamento è stato interrotto a causa della discinesia nell'1% dei pazienti.

#### *Neuropatia*

Il 3% dei pazienti con malattia di Parkinson trattati con Onerji nel corso degli studi clinici ha sviluppato neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4). Tutti i casi sono stati classificati come subacuti o cronici, e l'84% degli eventi è stato di severità lieve o moderata. La neuropatia è stata caratterizzata principalmente come sensoriale o sensomotoria. La maggior parte dei casi (78%) è stata segnalata in associazione a bassi livelli di vitamina B (61%, 39% e 17% con bassi livelli rispettivamente di vitamina B6, B9 o B12) e una dose giornaliera di levodopa elevata. Il trattamento è stato interrotto a causa della neuropatia nello 0,7% dei pazienti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio di Onerji, l'infusione deve essere interrotta e la pompa per la somministrazione del medicinale deve essere scollegata.

La gestione del sovradosaggio è generalmente identica a quella di un sovradosaggio di levodopa. La piridossina non è efficace per invertire l'azione di levodopa/carbidopa.

È necessario monitorare i pazienti e applicare misure di sostegno. È necessario avviare un monitoraggio elettrocardiografico e osservare attentamente il paziente per lo sviluppo di aritmie cardiache. Se necessario, somministrare un'opportuna terapia antiaritmica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiparkinsoniani, dopa e suoi derivati, codice ATC: N04BA02.

#### Meccanismo d'azione

##### *Levodopa*

Levodopa, precursore metabolico della dopamina, attraversa la barriera ematoencefalica e viene convertita in dopamina nel cervello. Si ritiene che questo sia il meccanismo grazie al quale levodopa è in grado di trattare i sintomi della malattia di Parkinson.

##### *Carbidopa*

Levodopa viene rapidamente decarbossilata a dopamina nei tessuti extracerebrali, per questo solo una piccola porzione di una data dose viene trasportata inalterata nel sistema nervoso centrale. Carbidopa è un inibitore della decarbossilasi. Poiché la sua attività di inibizione della decarbossilasi si limita ai tessuti extracerebrali, la somministrazione di carbidopa insieme a levodopa rende disponibile una quantità maggiore di levodopa nel cervello. L'aggiunta di carbidopa a levodopa riduce gli effetti periferici (ad es. nausea e vomito) dovuti alla decarbossilazione di levodopa. Tuttavia, carbidopa non diminuisce le reazioni avverse dovute agli effetti centrali di levodopa.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Onerji è stata esaminata in uno studio clinico condotto su pazienti con malattia di

Parkinson che manifestavano fluttuazioni motorie che non miglioravano ulteriormente con l'aggiustamento dei medicinali antiparkinsoniani.

Lo studio era composto dai seguenti periodi consecutivi:

- (a) un periodo in aperto di aggiustamento con levodopa/carbidopa orale a rilascio immediato, della durata di 4-6 settimane;
- (b) un periodo in aperto di transizione a Onerji con integrazione di levodopa/carbidopa orale a rilascio immediato, se necessario, della durata di 4-6 settimane;
- (c) uno studio randomizzato, in doppio cieco, con doppio placebo, a gruppi paralleli, con controllo attivo, della durata di 12 settimane (periodo di mantenimento).

I pazienti (in stadio  $\leq 3$  sulla scala modificata di Hoehn e Yahr nei periodi "on") potevano essere ammessi a partecipare allo studio se presentavano ogni giorno, in media, almeno 2,5 ore di tempo "off" con il trattamento attuale, con almeno 4 dosi giornaliere di levodopa/inibitore della dopa-decarbossilasi (o almeno 3 dosi giornaliere di levodopa/inibitore della dopa-decarbossilasi a rilascio prolungato) e un dosaggio equivalente di levodopa minimo di 400 mg/die. Era consentito il trattamento concomitante con agonisti della dopamina, inibitori selettivi delle monoamino-ossidasi B, amantadina e anticolinergici, a condizione che i dosaggi di tali medicinali fossero stabili prima dell'arruolamento.

I pazienti non erano autorizzati a ricevere un trattamento di soccorso con levodopa o inibitori delle catecol-O-metiltransferasi durante lo studio.

Nello studio sono stati arruolati 381 pazienti, 259 dei quali sono stati randomizzati (1:1) a ricevere carbidopa/levodopa orale a rilascio immediato ( $n = 131$ ) oppure Onerji ( $n = 128$ ) alle dosi stabilite durante i periodi di aggiustamento e di transizione, con almeno una dose di carbidopa/levodopa orale a rilascio immediato al mattino. Onerji o la soluzione di placebo sono stati somministrati per via sottocutanea in modo continuativo nell'arco di 24 ore, mediante una pompa per la somministrazione di medicinali.

Tra i 259 pazienti randomizzati (per il 63,7% uomini), al momento dell'arruolamento, l'età media (63,5 anni, con il 44,8% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni), la durata media della malattia di Parkinson (9,6 anni), la durata media delle fluttuazioni motorie (4,5 anni), la media giornaliera del tempo "on" senza discinesia fastidiosa (9,4 ore) e la media giornaliera del tempo "off" (6,07 ore) erano distribuite in maniera simile fra gruppi di trattamento.

Al momento della randomizzazione (basale), la dose giornaliera totale media (deviazione standard) di levodopa era di 1 237 (447) mg nei pazienti randomizzati a ricevere Onerji (inclusa l'aggiunta di carbidopa/levodopa a rilascio immediato), e di 1 065 (409) mg nei pazienti randomizzati a ricevere carbidopa/levodopa a rilascio immediato.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era la variazione media rispetto al basale alla settimana 12 del tempo "on" totale giornaliero medio senza discinesia fastidiosa, sulla base di un diario della malattia di Parkinson normalizzato a un periodo di veglia della durata di 16 ore. Il gruppo di trattamento con Onerji ha mostrato un'efficacia superiore per l'endpoint primario rispetto al gruppo di trattamento con levodopa/carbidopa a rilascio immediato (1,72 ore,  $p < 0,0001$ ). È stata riscontrata anche una differenza statisticamente significativa tra i gruppi in termini di variazione media del tempo "off" (principale endpoint secondario) a favore del gruppo di trattamento con Onerji rispetto a levodopa/carbidopa a rilascio immediato (-1,4 ore,  $p < 0,0001$ ) (Tabella 4, Figura 1).

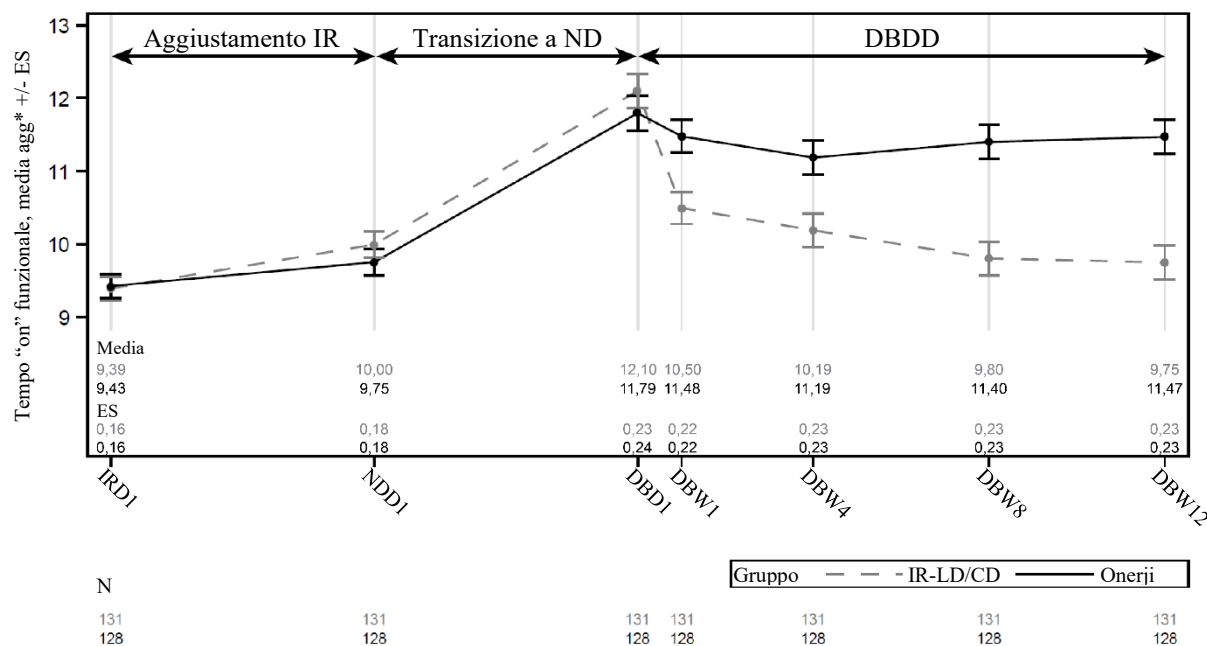
**Tabella 4** Variazione rispetto al basale alla settimana 12 del tempo “on” senza discinesia fastidiosa e del tempo “off”

Gruppo di trattamento	Media al basale	Variazione media dei minimi quadrati (LS) rispetto al basale alla settimana 12	Effetto del trattamento (differenza)
<b>Tempo “on” senza discinesia fastidiosa (ore)</b>			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 <sup>a</sup>
• Levodopa/carbidopa a rilascio immediato	12,10	-2,20	
<b>Tempo “off” (ore)</b>			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 <sup>a</sup>
• Levodopa/carbidopa a rilascio immediato	3,38	1,90	

<sup>a</sup> valore p < 0,0001

Variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, sulla base dell’analisi della covarianza

**Figura 1** Analisi primaria – Media dei minimi quadrati (errore standard) per visita dei valori effettivi (popolazione ITT) del tempo “on” senza discinesia normalizzato (ore)



Agg = aggiustata (media dei minimi quadrati); DBD1 = periodo in doppio cieco, giorno 1; DBDD = doppio cieco, doppio placebo; DBW1/4/8/12 = periodo in doppio cieco, settimana 1/4/8/12; ES = errore standard; IR = a rilascio immediato; IRD1 = periodo in aperto di aggiustamento con levodopa/carbidopa a rilascio immediato (IR-LD/CD), giorno 1; ND = Onerji; NDD1 = periodo in aperto di transizione a Onerji, giorno 1.

L’analisi dei valori effettivi a ogni visita successiva al basale è stata effettuata a parte, in modo simile all’analisi primaria, mediante analisi della covarianza (ANCOVA) con una procedura GLM in SAS® con imputazione multipla sulla base dell’ipotesi che i dati mancanti siano *missing at random* (MAR).

È stata raggiunta la significatività statistica anche per altri endpoint secondari sulla base di una gerarchia predefinita mediante un approccio a sequenza fissa (Tabella 5).

**Tabella 5 Altri endpoint secondari**

Gruppo di trattamento	Media al basale	Variazione media dei minimi quadrati (LS) rispetto al basale alla settimana 12 <sup>a</sup>	Effetto del trattamento (differenza)
<b>MDS-UPDRS Parte II M-EDL<sup>b</sup></b>			-3,05 <sup>c</sup>
• Onerji	15,34	-0,30	
• Levodopa/carbidopa a rilascio immediato	13,53	2,75	
		<b>Percentuale di miglioramento con il metodo dei minimi quadrati (LS)<sup>d</sup></b>	<b>Odds ratio</b>
<b>Scala di variazione globale percepita dal paziente (<i>Patient Global Impression of Change</i>, PGIC)</b>			5,31 <sup>c</sup>
• Onerji	N/A	0,70	
• Levodopa/carbidopa a rilascio immediato	N/A	0,31	
<b>Scala dell'impressione clinica globale del miglioramento (<i>Clinician Global Impression of Improvement</i>, CGI-I)</b>			7,23 <sup>c</sup>
• Onerji	N/A	0,77	
• Levodopa/carbidopa a rilascio immediato	N/A	0,31	

<sup>a</sup> Variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, sulla base dell'analisi della covarianza

<sup>b</sup> Scala di valutazione unificata della malattia di Parkinson della *Movement Disorder Society (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, MDS-UPDRS), parte II, aspetti motori delle esperienze della vita quotidiana (*Motor Aspects of Experiences of Daily Living*, M-EDL)

<sup>c</sup> valore  $p < 0,0001$

<sup>d</sup> Minimi quadrati per le percentuali basati su un modello misto lineare generalizzato (GLIMMIX)

### Elettrofisiologia cardiaca

Non sono stati osservati effetti rilevanti sull'elettrofisiologia cardiaca durante il programma di sviluppo clinico di Onerji, incluso uno studio approfondito dell'intervallo QT (TQT) con carbidopa.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onerji in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

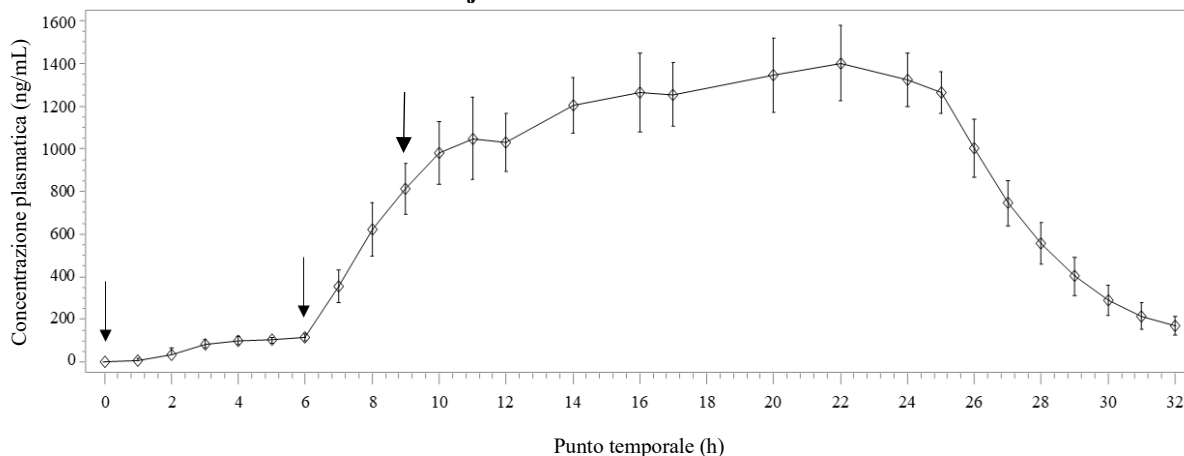
### Assorbimento

Onerji è una soluzione di levodopa/carbidopa in rapporto di 8:1 somministrata direttamente nello spazio sottocutaneo.

In seguito alla somministrazione di Onerji in volontari sani, sono stati raggiunti livelli plasmatici di levodopa quasi allo stato stazionario entro circa 2 ore dall'orario previsto di risveglio del paziente (vedere paragrafo 4.2), che si sono mantenuti per tutto il periodo di infusione durante le ore diurne.

L'esposizione a levodopa in seguito a 24 ore di somministrazione di Onerji è illustrata nella Figura 2.

**Figura 2** Concentrazioni plasmatiche di levodopa (ng/mL) in seguito a 24 ore di somministrazione di Onerji



La dose di Onerji 720/90 mg levodopa/carbidopa è infusa nell'arco di 24 ore a una velocità di 0,08 mL/ora dalle ore 0 alle ore 6, e di 0,64 mL/ora dalle ore 6 alle ore 24.

La freccia in corrispondenza di  $t = 0$  indica l'inizio dell'infusione alla velocità per le ore notturne; la freccia in corrispondenza di  $t = 6$  indica l'inizio dell'infusione alla velocità per le ore diurne, variabile in base all'orario previsto di risveglio; la freccia in corrispondenza di  $t = 9$  indica l'orario previsto di risveglio (vedere paragrafo 4.2).

La biodisponibilità stimata della levodopa fornita da Onerji è 1,3 volte superiore rispetto alle compresse di levodopa/carbidopa a rilascio immediato.

La biodisponibilità stimata della carbidopa fornita da Onerji è 5,7 volte superiore rispetto alle compresse di levodopa/carbidopa a rilascio immediato.

L'assorbimento della levodopa e della carbidopa fornite da Onerji non è influenzato dalla posizione della sede di infusione.

### Distribuzione

Il legame di levodopa alle proteine plasmatiche è di circa il 10-30%. Levodopa viene trasportata all'interno del cervello dal meccanismo di trasporto per i grandi aminoacidi neutri.

Il legame di carbidopa alle proteine plasmatiche è di circa il 36%. Carbidopa non attraversa la barriera ematoencefalica.

### Biotrasformazione

Levodopa è soggetta a metabolismo tramite 4 vie: le 2 principali sono la decarbossilazione da parte della dopa-decarbossilasi a dopamina, che può essere ulteriormente metabolizzata a formare acido 3,4-diidrossifenilacetico e acido omoavanillico, e, in misura minore, la 3-O-metilazione da parte delle catecol-O-metiltransferasi (COMT) a formare 3-O-metildopa. Le altre vie metaboliche sono la transaminazione da parte della tirosina aminotransferasi e l'ossidazione da parte della tirosinasi o di altri ossidanti.

Carbidopa è metabolizzata in 3 metaboliti principali: acido 2-metil-3-metossi-4-idrossifenilpropionico, acido 2-metil-3,4-diidrossifenilpropionico e acido 3-idrossi- $\alpha$ -metil-fenilpropionico. Questi 3 metaboliti sono eliminati principalmente nell'urina inalterati o come coniugati glucuronidi. La carbidopa inalterata rappresenta il 30% dell'escrezione urinaria totale.

### Eliminazione

L'emivita plasmatica di eliminazione della levodopa derivante da Onerji è di circa 2,3 ore.

L'emivita plasmatica di eliminazione della carbidopa derivante da Onerji è di circa 2,7 ore.

## Linearità

Onerji mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose sia per levodopa che per carbidopa a livelli di esposizione corrispondenti all'intervallo di dosaggio approvato.

## Popolazioni particolari

### *Anziani*

L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di levodopa e carbidopa in seguito all'infusione di Onerji non è stato valutato specificamente. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione (intervallo di età: 20-84 anni), non sono state osservate tendenze in relazione all'età per levodopa e carbidopa. Nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni, l'aggiustamento della dose deve essere effettuato con cautela.

### *Compromissione renale o epatica*

La farmacocinetica di Onerji in soggetti con compromissione epatica e/o renale non è stata stabilita. Levodopa e carbidopa sono eliminate principalmente per via non renale. Secondo l'analisi farmacocinetica di popolazione, la *clearance* della creatinina può influire sull'eliminazione della carbidopa; tuttavia, l'entità dell'effetto di una *clearance* della creatinina superiore a 30 mL/min non è ritenuta clinicamente significativa. Nei pazienti con compromissione renale o epatica severa, l'aggiustamento della dose deve essere effettuato con cautela.

### *Peso corporeo*

L'effetto del peso corporeo sulla farmacocinetica di levodopa in seguito all'infusione di Onerji non è stato valutato specificamente. Secondo l'analisi farmacocinetica di popolazione (intervallo di peso: 43-136 kg), il peso corporeo può influire sul volume di distribuzione e, quindi, sull'esposizione a levodopa e carbidopa. Tuttavia, poiché le dosi sono personalizzate in base alla risposta clinica, non è necessario un aggiustamento in base al peso corporeo.

### *Genere o etnia*

L'effetto del genere sulla farmacocinetica in seguito all'infusione di Onerji non è stato valutato specificamente. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la *clearance* della levodopa nelle donne era inferiore del 13% rispetto agli uomini.

In seguito alla somministrazione di Onerji, l'esposizione a carbidopa e levodopa in soggetti giapponesi è risultata simile a quella osservata nei soggetti caucasici.

Non è necessario un aggiustamento della dose in base al genere o all'etnia.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. In studi sulla tossicità della riproduzione, sia levodopa che l'associazione levodopa/carbidopa hanno causato malformazioni viscerali e scheletriche nei conigli.

Gli effetti di uno studio di tossicità a dosi ripetute nei maialini nani, condotto con la formulazione di Onerji somministrata per infusione sottocutanea, erano limitati a reazioni nelle sedi di infusione. In questo studio, alla dose massima studiata, le esposizioni sistemiche a levodopa e carbidopa erano rispettivamente circa 6-8 volte e 1,5 volte superiori alle esposizioni nell'uomo alla dose massima raccomandata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Arginina

Acido ascorbico (E 300)  
Acetilcisteina  
Polisorbato 80 (E 433)  
Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

### Flaconcino chiuso

3 anni.

### Dopo l'apertura

Usare immediatamente. Il medicinale deve essere usato entro 24 ore (periodo di infusione).

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in congelatore (-25 °C – -15 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Onerji deve essere scongelato prima dell'uso. Non usare Onerji per almeno 5 ore dopo averlo estratto dal congelatore.

Indicare la data limite di utilizzo, 45 giorni dopo la data di scongelamento, nell'apposito spazio sulla scatola.

Dopo lo scongelamento: non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non conservare in frigorifero né ricongelare. Usare entro 45 giorni (data limite di utilizzo sulla confezione originale).

Non usare Onerji se la data limite di utilizzo e/o la data di scadenza sono state superate.

Devono essere estratti dalla scatola solo 2 flaconcini alla volta per la somministrazione della dose giornaliera.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma clorobutilica e capsula di chiusura a strappo in plastica di colore blu reale con sigillo in alluminio.

Ogni flaconcino contiene 7,2 mL di soluzione per infusione.

Confezione da 30 flaconcini.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

- I flaconcini di Onerji sono esclusivamente monouso.
- La dose giornaliera da infondere deve essere preparata subito prima della somministrazione, per garantire che il periodo che intercorre tra l'inizio della preparazione e la fine della somministrazione quotidiana non superi le 25 ore.
- Non usare il prodotto se uno dei componenti o la confezione sono danneggiati. Eliminarlo in modo sicuro e utilizzare un nuovo prodotto.

- Onerji deve essere usato solo se la soluzione è di colore giallastro.
- Onerji non deve essere usato se la soluzione non è limpida o contiene particelle, e/o se la soluzione è marrone.
- In presenza di bolle nella soluzione, attendere che queste scompaiano prima di rimuovere la capsula di chiusura blu dal flaconcino.
- Non usare i denti per rimuovere la capsula di chiusura blu dal flaconcino di Onerji.
- Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione, il tappo in gomma grigio in cima al flaconcino di Onerji non deve essere toccato.
- In caso di versamento di Onerji, pulire immediatamente per prevenire il contatto accidentale con la cute e gli occhi.
- Se Onerji viene versato sul serbatoio (la cartuccia per il medicinale Yurway nel caso in cui si utilizzi il sistema di somministrazione Yurway, o la siringa nel caso in cui si utilizzi la pompa Crono Twin ND), questo dovrà essere sostituito.
- Il flaconcino e l'adattatore per il flaconcino devono essere gettati dopo avere trasferito il medicinale nel serbatoio.
- Eventuali residui di medicinale nei serbatoi alla fine dell'infusione giornaliera devono essere gettati.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Onerji viene somministrato per via sottocutanea, e può essere utilizzato esclusivamente con uno dei seguenti sistemi di somministrazione:

- **sistema di somministrazione Yurway**, composto da una pompa a batteria ricaricabile Yurway e da una cartuccia per il medicinale Yurway (serbatoio) sterile monouso per la soluzione di Onerji, alla quale sono fissati gli adattatori per flaconcino. Viene utilizzato con set per infusione sterili monouso. Se si utilizza il sistema di somministrazione Yurway, fare riferimento al *Manuale per l'utente del sistema di somministrazione Yurway* per istruzioni dettagliate;
- **pompa Crono Twin ND**, che utilizza siringhe (serbatoi), adattatori per flaconcino e set per infusione sterili monouso. Se si utilizza la pompa Crono Twin ND, fare riferimento alle *Istruzioni per l'uso di Crono Twin ND* per istruzioni dettagliate.

Il paziente (e, se pertinente, il *caregiver*) deve ricevere un adeguato addestramento prima dell'uso del sistema di somministrazione Yurway o della pompa Crono Twin ND e, se necessario, anche in seguito. Solo i pazienti e i rispettivi *caregiver* che siano stati adeguatamente addestrati e siano ritenuti in grado di farlo potranno utilizzare le pompe per infusione.

Il foglio illustrativo riporta una panoramica sulla preparazione dell'infusione di Onerji per la somministrazione.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tanabe Pharma GmbH  
 Schiessstrasse 47  
 40549 Duesseldorf  
 Germania

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2026/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

THE QP SERVICES GmbH  
Graßdorfer Straße 53  
04425 Taucha  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Prima del lancio di Onerji® in ciascuno Stato membro, Tanabe Pharma GmbH deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualunque altro aspetto del programma. Il programma educativo ha lo scopo di minimizzare il rischio di reazioni in sede di infusione associate al trattamento con Onerji®, di aumentare la consapevolezza e di istruire i pazienti (e/o i loro *caregiver*) sulle misure da adottare per mitigare questi rischi.

Tanabe Pharma GmbH garantisce che in ogni Stato membro in cui è commercializzato Onerji® tutti gli operatori sanitari che devono prescrivere Onerji® abbiano accesso a questo pacchetto educativo, il cui contenuto è elencato di seguito, e lo mettano a disposizione dei propri pazienti:

- Pacchetto informativo per il paziente

Il pacchetto informativo per il paziente è composto dal foglio illustrativo, dal manuale per l'utente fornito insieme al sistema per la somministrazione di medicinali, contenente istruzioni dettagliate per l'uso e la gestione corretta della pompa per infusione (sistema di somministrazione Yurway o pompa Crono Twin ND), e una guida per il paziente/il *caregiver*.

La guida del paziente deve includere le seguenti informazioni chiave:

- Descrizione delle reazioni in sede di infusione, inclusi i sintomi, che possono essere segni di infiammazione o infezione.
- Informazioni dettagliate su come minimizzare i problemi di sicurezza legati alle reazioni in sede di infusione, anche facendo in modo che la sede dell'infusione sottocutanea sia cambiata ogni giorno e alternata con regolarità per evitare di riutilizzare una sede di infusione per almeno 2 settimane.
- Misure da adottare nel caso in cui un paziente manifesti una reazione in sede di infusione.
- Riferimento al foglio illustrativo e/o al manuale per l'utente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/mL soluzione per infusione  
levodopa/carbidopa

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL contiene 60 mg di levodopa e 7,5 mg di carbidopa (come monoidrato).  
Ogni flaconcino da 7,2 mL contiene 432 mg di levodopa e 54 mg di carbidopa.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: arginina, acido ascorbico (E 300), acetilcisteina, polisorbato 80 (E 433), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per infusione  
30 flaconcini  
(432 mg + 54 mg)/7,2 mL

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo.  
Monouso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in congelatore a temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C.

Dopo lo scongelamento: Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non conservare in frigorifero né ricongelare.

Data limite di utilizzo: ..... (Massimo 45 giorni. Cancellare la data di scadenza precedente).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Tanabe Pharma GmbH  
Schiessstrasse 47  
40549 Duesseldorf  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/26/2026/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Onerji

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/mL infusione  
levodopa/carbidopa  
Usò sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

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

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Onerji (60 mg + 7,5 mg)/mL soluzione per infusione levodopa/carbidopa

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Onerji e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Onerji
3. Come usare Onerji
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onerji
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per preparare l'infusione di Onerji per la somministrazione

#### 1. Cos'è Onerji e a cosa serve

Onerji contiene i principi attivi levodopa e carbidopa, che appartengono a una classe di medicinali chiamati antiparkinsoniani.

Onerji è usato per trattare l'alternanza di cambiamenti della capacità di movimento (fluttuazioni motorie) negli adulti con malattia di Parkinson avanzata quando altri medicinali presi per bocca non sono in grado di controllare adeguatamente questi cambiamenti. La malattia di Parkinson è una malattia progressiva del sistema nervoso che causa tremore, rigidità, lentezza nei movimenti e difficoltà nel mantenere l'equilibrio.

Nelle persone affette da malattia di Parkinson, le cellule nel cervello che producono un messaggero chimico chiamato dopamina iniziano a morire, causando così una diminuzione del livello di dopamina nel cervello. Il principio attivo contenuto in Onerji, levodopa, aumenta la dopamina nell'organismo, perché il corpo trasforma la levodopa in dopamina. Questo aiuta a ridurre i sintomi della malattia di Parkinson. L'altro principio attivo contenuto in Onerji, carbidopa, aiuta a migliorare l'effetto di levodopa, impedendo che venga scomposta troppo presto nel corpo, in modo che una quantità maggiore arrivi al cervello. Questo, inoltre, riduce gli effetti indesiderati, facendo in modo che la levodopa venga usata in modo più efficace.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Onerji

##### Non usi Onerji

- se è allergico a levodopa, a carbidopa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se soffre di glaucoma ad angolo chiuso, un danno al nervo dell'occhio dovuto a un aumento rapido della pressione all'interno dell'occhio a causa dell'impossibilità di eliminare il liquido
- se prende dei medicinali per trattare la depressione chiamati inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO), come fenelzina o tranilcipromina
- se fa molta fatica a pensare in modo chiaro e a ricordare le cose (compromissione cognitiva)
- se ha un tumore della ghiandola surrenale (feocromocitoma)

- se ha problemi ormonali, come livelli troppo elevati di cortisolo (sindrome di Cushing) o di ormoni della tiroide (ipertiroidismo)

Se una delle condizioni elencate qui sopra la riguarda, non usi Onerji. Se ha dubbi consulti il medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Onerji o durante il trattamento se una o più delle condizioni seguenti la riguardano:

- ha mai avuto un attacco di cuore, un'ostruzione di un vaso sanguigno del cuore, o qualsiasi altro problema al cuore, compreso un battito del cuore irregolare
- soffre di glaucoma cronico ad angolo aperto, un disturbo dell'occhio nel quale l'aumento della pressione all'interno dell'occhio danneggia gradualmente il nervo dell'occhio. Dovrà sottoporsi a controlli regolari della pressione dell'occhio
- ha un'ulcera allo stomaco
- sente, vede o percepisce cose inesistenti (allucinazioni), il che può causare confusione, problemi del sonno (insonnia) e sogni vividi, o sviluppa pensieri e comportamenti insoliti, come paranoia, confusione, comportamento aggressivo o irrequietezza
- ha depressione con pensieri di suicidio
- sviluppa impulsi o forti desideri di comportarsi in modi per lei insoliti, o non riesce a resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di compiere azioni che possono essere dannose per lei o gli altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbo del controllo degli impulsi e possono comprendere gioco d'azzardo patologico, spese e alimentazione eccessive, impulsi sessuali insolitamente elevati o un aumento dei pensieri o dei desideri sessuali
- avverte una sensazione di capogiro o testa leggera quando si mette seduto o si alza in piedi a causa di un calo della pressione sanguigna (ipotensione ortostatica)
- avverte molta sonnolenza o si addormenta all'improvviso durante le attività quotidiane
- ha movimenti involontari e incontrollabili degli arti, della schiena, del collo o del mento, o un aumento della rigidità, o una lentezza nei movimenti (discinesia)
- avverte debolezza, dolore, intorpidimento o perdita di sensibilità nelle dita delle mani o nei piedi (polineuropatia). Il medico verificherà questi segni e sintomi prima di iniziare il trattamento con Onerji, e anche successivamente, a intervalli regolari. Informi il medico se soffre già di disturbi ai nervi
- sviluppa cambiamenti della pelle nel punto in cui riceve l'infusione (flebo) di Onerji, come arrossamento, calore, gonfiore o dolore che possono indicare un'infezione, in particolare se associati a febbre

Non interrompa il trattamento con Onerji a meno che non sia il medico a dirle di farlo. L'interruzione improvvisa del trattamento o una riduzione rapida della dose di Onerji possono causare un problema serio, che prende il nome di iperpiressia e confusione da sospensione, ed è caratterizzato da febbre, rigidità dei muscoli, respiro accelerato, sudorazione eccessiva e cambiamenti dello stato di coscienza.

Durante il trattamento, si raccomanda un controllo regolare del funzionamento del fegato, dei reni e del cuore, del sangue e della circolazione sanguigna da parte del medico.

Onerji può influire su alcuni valori degli esami, incluse le misurazioni del sangue e dell'urina.

### **Bambini e adolescenti**

Onerji non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e Onerji**

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare:

- medicinali per trattare la depressione chiamati inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO), come fenelzina o tranilcipromina. Non usi Onerji insieme a questi medicinali. Deve interrompere il trattamento almeno due settimane prima di iniziare a usare Onerji

Inoltre, informi il medico o il farmacista se sta usando:

- medicinali per trattare la depressione chiamati antidepressivi triciclici, come trimipramina o amitriptilina
- medicinali per trattare la malattia di Parkinson chiamati:
  - inibitori selettivi delle MAO-B, come rasagilina e selegilina
  - inibitori delle COMT (catecol-O-metiltransferasi), come entacapone, opicapone o tolcapone
  - amantadina
- medicinali per trattare la pressione sanguigna alta
- medicinali per trattare i disturbi mentali o l'ansia, come fenotiazine, butirrofenoni o risperidone
- medicinali contro la nausea o il vomito, in particolare metoclopramide
- isoniazide, un medicinale per trattare la tubercolosi

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare Onerji.

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di medicinali contenenti levodopa e carbidopa in donne in gravidanza. Tuttavia, gli studi sugli animali hanno mostrato che possono danneggiare il nascituro. Onerji non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive (metodi anticoncezionali) efficaci.

L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con Onerji.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Onerji può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare attrezzi/macchinari, perché Onerji può causare un'intensa sonnolenza, o a volte può farla addormentare improvvisamente (attacchi di sonno). Onerji può diminuire la pressione sanguigna, e questo può causare una sensazione di testa leggera e capogiro. Non guidi veicoli e non usi attrezzi o macchinari fino a quando non è sicuro degli effetti di Onerji su di lei.

Non guidi veicoli e non usi attrezzi o macchinari fino a quando non si sentirà di nuovo pienamente vigile e la sensazione di testa leggera o capogiro non sarà scomparsa.

### **Onerji contiene polisorbato 80**

Questo medicinale contiene 3 mg di polisorbato 80 per ogni mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

## **3. Come usare Onerji**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Interrompa il trattamento con medicinali usati per trattare la depressione chiamati inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO), come fenelzina o tranilcipromina, almeno due settimane prima di iniziare a usare Onerji.

Prima usare il medicinale a domicilio, lei e la persona che la assiste (se del caso) sarete addestrati su come usare Onerji e la pompa per la somministrazione. Lei e la persona che la assiste potrete usare la pompa per infusione solo quando sarete stati addestrati e sarete ritenuti in grado di farlo. In caso di difficoltà durante l'uso, l'addestramento dovrà essere ripetuto.

Prima di usare Onerji, fare riferimento alle istruzioni per l'uso riportate al paragrafo 7.

Se si utilizza il sistema di somministrazione Yurway, fare riferimento anche al manuale per l'utente del sistema di somministrazione Yurway per istruzioni dettagliate.

Se si utilizza la pompa Crono Twin ND, fare riferimento anche alle istruzioni per l'uso di Crono Twin ND per istruzioni dettagliate.

Applichi sempre tecniche sterili quando usa Onerji, cambi la sede di infusione e utilizzi dei set per infusione nuovi ogni giorno. Eviti di eseguire l'infusione dove sono presenti lesioni della pelle (come noduli, lividi o aree gonfie o arrossate), oppure ossa, vasi sanguigni, tatuaggi o cicatrici.

### **Quanto medicinale usare**

Usi questo medicinale seguendo sempre le istruzioni del medico. Il medico deciderà quanto Onerji deve usare, e modificherà gli altri medicinali al bisogno. La dose giornaliera della componente levodopa di Onerji le sarà prescritta dal medico in base alle sue esigenze, a scelta tra 8 regimi compresi tra 370 mg e 720 mg.

Onerji è somministrato insieme a una dose mattutina di levodopa per via orale (per bocca).

Se assume inibitori delle COMT, il medico potrà decidere di aggiustare la dose di Onerji.

### **Come viene somministrato Onerji**

Onerji viene somministrato tramite infusione (flebo) sotto la pelle (per via sottocutanea) dell'addome (pancia), dei fianchi (la parte laterale del corpo, tra le costole inferiori e le anche) oppure della parte esterna delle cosce. Se necessario, può essere utilizzata anche la zona esterna posteriore della parte superiore del braccio.

L'infusione viene somministrata mediante una pompa (sistema di somministrazione Yurway o Crono Twin ND). Onerji viene somministrato in modo continuo tramite la pompa nell'arco di 24 ore per ciascun ciclo.

Usi una sede di infusione diversa ogni giorno, e non riutilizzi la stessa sede per almeno 2 settimane. Pulisca l'area di infusione con un disinfettante, come raccomandato dal medico, dal farmacista o dall'infermiere. Eviti di eseguire l'infusione dove sono presenti lesioni della pelle (ad es. protuberanze, arrossamento o gonfiore), oppure ossa, vasi sanguigni, tatuaggi o cicatrici (vedere paragrafo 7).

Posizioni i tubicini (cannule) che si collegano alla pompa di infusione e permettono al medicinale di entrare nel corpo ad almeno 5 cm l'una dall'altra e ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.

### **Se dimentica di usare Onerji**

Se dimentica di usare Onerji, dovrà avviare la pompa con la dose normale il prima possibile.

### **Se interrompe il trattamento con Onerji**

Non interrompa definitivamente il trattamento con Onerji a meno che non sia il medico a dirle di farlo. L'interruzione improvvisa della dose di Onerji può causare un problema serio, che prende il nome di ipertensione e confusione da sospensione (vedere anche "Avvertenze e precauzioni").

L'uso di Onerji può essere interrotto per brevi periodi di tempo, ad esempio per fare la doccia. Se smette di usare Onerji per più di 3 ore, prenda il medicinale a base di levodopa per via orale seguendo le istruzioni del medico, fino alla ripresa del trattamento con Onerji.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Smetta di usare Onerji e si rivolga immediatamente al medico** se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- gonfiore del viso, della lingua o della gola che causa difficoltà a deglutire o a respirare, o

eruzione cutanea tipo orticaria. Questi possono essere sintomi di una reazione allergica severa

La frequenza di questi eventi non può essere definita sulla base dei dati disponibili. Il medico deciderà se potrà continuare a usare Onerji.

### **Altri effetti indesiderati di Onerji**

**Molto comune:** può riguardare più di 1 persona su 10

- infezione nella sede di infusione
- arrossamento (eritema) nella sede di infusione
- cicatrice secca e scura (escara) nella sede di infusione
- accumulo di sangue sotto la pelle (ematoma) nella sede di infusione
- dolore nella sede di infusione
- protuberanza (nodulo) nella sede di infusione
- disturbi del movimento (discinesia), caratterizzati da movimenti involontari dei muscoli
- bassi livelli di vitamina B6 nel sangue

**Comune:** può riguardare fino a 1 persona su 10

- cambiamento del colore della pelle (alterazione del colore) nella sede di infusione
- sanguinamento (emorragia) nella sede di infusione
- indurimento nella sede di infusione
- prurito nella sede di infusione
- reazioni nella sede di infusione
- gonfiore nella sede di infusione
- vescicole nella sede di infusione
- controllo dei sintomi della malattia di Parkinson diminuito, perché l'effetto del medicinale svanisce più rapidamente (peggioramento dei periodi "off")
- bassi livelli di vitamina B12 nel sangue
- bassi livelli di folati nel sangue
- vedere, sentire o percepire cose inesistenti (allucinazioni)
- problemi ai nervi delle mani o dei piedi, come debolezza, dolore, intorpidimento o perdita di sensibilità (neuropatia periferica)
- infiammazione della pelle (dermatite da contatto)
- nausea
- capogiro
- caduta
- pressione sanguigna bassa (ipotensione)
- tremore incontrollabile
- ansia
- mancanza di sonno (insonnia)
- mal di testa
- aumento dei livelli nel sangue di omocisteina (iperomocisteinemia), una sostanza che aiuta a costruire le proteine nel corpo

**Non comune:** può riguardare fino a 1 persona su 100

- debolezza (astenia)
- reazioni in sede di infusione (diverse da quelle elencate sopra), irritazione, desquamazione o rottura degli strati esterni della pelle e altre reazioni causate da una fuoriuscita di medicinale
- sensazione di capogiro o testa leggera quando ci si mette seduti o ci si alza in piedi a causa di un calo della pressione sanguigna (ipotensione ortostatica)
- sensibilità tattile anormale e sgradevole (disestesia)
- sensazione anormale quale formicolio, insensibilità, bruciore o pizzicore (parestesia)
- gonfiore delle mani o della parte bassa delle gambe causata da un eccesso di liquidi (edema periferico)
- sonnolenza
- sogni anormali

- difficoltà di eseguire movimenti (ipocinesia)
- impossibilità di eseguire movimenti volontari dei muscoli (acinesia)
- appetito ridotto
- spasmi muscolari non controllabili degli occhi, della testa, del collo e del corpo (distonia)
- confusione (stato confusionale)
- false convinzioni (idee deliranti)
- depressione
- fastidio
- bocca secca
- senso del gusto compromesso o alterato (disturbo del gusto)
- reazione allergica
- eruzione cutanea
- difficoltà a controllare le azioni o le reazioni (disturbi del controllo degli impulsi)
- dolore alle braccia o alle gambe (a un arto)
- infiammazione del tessuto grasso sotto la pelle (pannicolite)
- sensazione di svenimento (presincope)
- febbre
- disturbo del sonno in cui le sembra di vivere fisicamente sogni vividi, spesso spiacevoli, con vocalizzazioni e movimenti improvvisi (disturbo del comportamento del sonno)
- scarsa qualità del sonno (disturbo del sonno)
- vomito
- movimenti involontari, accompagnati da febbre e altri disturbi come alterazione dello stato di coscienza (sindrome discinesia-iperpiressia)
- movimento rapido degli occhi

**Non nota:** questi effetti indesiderati non sono stati segnalati, ma sono attesi, con l'uso Onerji:

- infezione urinaria
- incapacità di svuotare completamente la vescica
- urina colorata
- perdita di urina
- cancro della pelle
- basso numero di globuli rossi (che causa stanchezza e debolezza)
- numero molto basso di globuli bianchi (agranulocitosi)
- basso numero di globuli bianchi (leucopenia)
- basso numero di piastrine
- pensiero di farsi del male
- perdita del contatto con la realtà (disturbo psicotico)
- agitazione
- disorientamento
- impulsi non controllati (sindrome da disregolazione dopaminergica)
- sensazione di felicità estrema o alti livelli di energia
- aumento degli impulsi sessuali
- paure o sospetti non fondati
- problemi del pensiero, della memoria o dell'attenzione
- addormentamento improvviso senza avvertimento
- febbre, rigidità dei muscoli, respiro accelerato, sudorazione eccessiva e cambiamenti della coscienza (sindrome neurolettica maligna)
- perdita della coordinazione (andatura instabile)
- abbassamento della palpebra, pupilla contratta e assenza di sudorazione su un lato del viso (sindrome di Horner)
- calo della memoria e della capacità di pensiero
- vista offuscata
- visione doppia
- pupille dilatate

- sguardo bloccato verso l'alto o lateralmente (crisi oculogira)
- spasmo o battito delle palpebre incontrollabile
- palpitazioni
- ritmo del cuore anormale
- pressione sanguigna elevata
- svenimento
- vene infiammate con coaguli di sangue
- vampate di calore improvvise
- mancanza di fiato
- respiro irregolare
- voce roca o cambiamento della voce
- singhiozzo
- mal di stomaco
- difficoltà di transito delle feci
- feci molli
- flatulenza
- sanguinamento nell'intestino
- piaga sul rivestimento dello stomaco
- disturbi della deglutizione
- indigestione
- sensazione di bruciore dolorosa della lingua
- mandibola bloccata (impossibilità di aprire completamente la bocca)
- digrignamento dei denti
- cambiamento del colore della saliva
- salivazione eccessiva
- sudorazione sotto la pelle (viso, labbra)
- sudorazione eccessiva
- prurito sulla pelle
- eruzione cutanea con puntini viola (porpora di Henoch-Schonlein)
- orticaria
- cambiamento del colore del sudore
- perdita dei capelli
- spasmi muscolari
- erezione prolungata e dolorosa
- stanchezza estrema
- sensazione di malessere
- andatura instabile
- dolore al torace
- aumento di peso
- perdita di peso

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Appendix V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Onerji**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima di essere dispensato ai pazienti o a chi li assiste, questo medicinale è conservato in congelatore. Lei o la persona che la assiste riceverete Onerji solo dopo lo scongelamento.

Dopo l'apertura, usare immediatamente. Il prodotto deve essere usato entro 24 ore (periodo di infusione).

Dopo lo scongelamento, non conservare Onerji a temperatura superiore a 25 °C, e **non conservare in frigorifero né ricongelare**. Dopo essere stati estratti dal congelatore, i flaconcini chiusi possono essere conservati per un massimo di 45 giorni (data limite di utilizzo). Non usi questo medicinale dopo la data limite di utilizzo.

Devono essere estratti dalla scatola solo 2 flaconcini alla volta per la somministrazione della dose giornaliera. Conservare i flaconcini rimanenti di Onerji nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Onerji**

- I principi attivi sono levodopa e carbidopa. Ogni millilitro contiene 60 mg di levodopa e 7,5 mg di carbidopa (come monoidrato). Ogni flaconcino da 7,2 mL contiene 432 mg di levodopa e 54 mg di carbidopa (come monoidrato).
- Gli altri componenti sono arginina, acido ascorbico (E 300), acetilcisteina, polisorbato 80 (E 433) (vedere paragrafo 2, "Onerji contiene polisorbato 80"), acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Onerji e contenuto della confezione**

Onerji è una soluzione per infusione (infusione) limpida di colore giallastro. È disponibile in flaconcini in vetro trasparente con tappo in gomma e capsula di chiusura a strappo in plastica di colore blu reale con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 7,2 mL di soluzione per infusione. Confezione da 30 flaconcini.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Tanabe Pharma GmbH  
Schiessstrasse 47  
40549 Duesseldorf  
Germania

### **Produttore**

THE QP SERVICES GmbH  
Graßdorfer Straße 53  
04425 Taucha  
Germania

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Istruzioni per preparare l'infusione di Onerji per la somministrazione

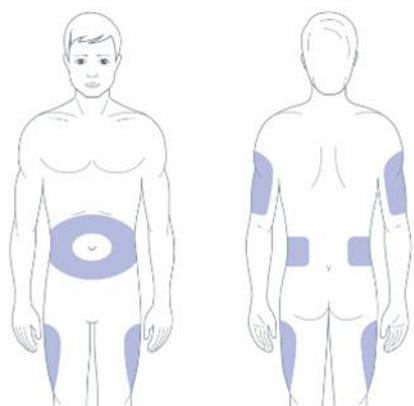
### Precauzioni generali per preparare Onerji per la somministrazione

- I flaconcini di Onerji sono esclusivamente monouso.
- Preparare la dose per l'infusione giornaliera subito prima della somministrazione, per garantire che non trascorrono più di 25 ore tra l'inizio della preparazione e la fine della somministrazione quotidiana.
- Non usare nessuno dei componenti se il componente stesso o la confezione sono danneggiati. Eliminarlo in modo sicuro e utilizzare un nuovo prodotto.
- Non usare Onerji se la soluzione è di colore marrone.
- In presenza di bolle nella soluzione, attendere che queste scompaiano prima di rimuovere la capsula di chiusura blu dal flaconcino.
- Non usare i denti per rimuovere la capsula di chiusura blu dal flaconcino di Onerji.
- Per ridurre al minimo il rischio di contaminazione, non toccare il tappo in gomma grigio (setto grigio) in cima al flaconcino di Onerji.
- In caso di versamento di Onerji, pulire immediatamente per prevenire il contatto accidentale con la cute e gli occhi.
- Eventuali residui di medicinale nel serbatoio alla fine dell'infusione giornaliera devono essere gettati.

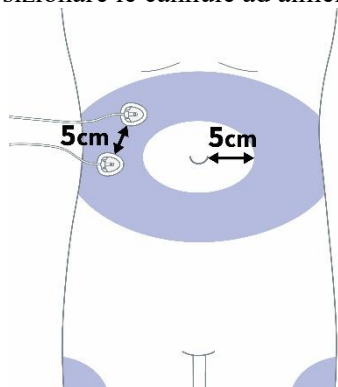
### Scelta delle sedi di infusione

Onerji è somministrato sotto la cute delle seguenti parti del corpo:

- addome
- fianchi
- parte esterna della coscia
- zona esterna posteriore della parte superiore del braccio, se necessario



Posizionare le cannule ad almeno 5 cm l'una dall'altra e ad almeno 5 cm **di distanza** dall'ombelico.



**Non** usare come sedi di infusione le aree con presenza di:

- lesioni cutanee, come protuberanze, arrossamento o gonfiore, irritazione, sanguinamento, lividi, infezioni

- ossa, vasi sanguigni
- tatuaggi
- tessuto cicatriziale

Cambiare la posizione delle sedi di infusione ogni giorno (ogni 24 ore), ed evitare di riutilizzare una sede di infusione per almeno 2 settimane. Pertanto, alternare regolarmente la posizione della sede di infusione.

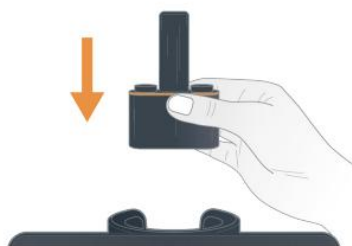
Onerji può essere utilizzato esclusivamente con uno dei seguenti sistemi di somministrazione:

- **sistema di somministrazione Yurway**
- **pompa Crono Twin ND**

### **Preparazione dell'infusione di Onerji per l'uso con il sistema di somministrazione Yurway**

Per istruzioni dettagliate sulla somministrazione di Onerji utilizzando il sistema di somministrazione Yurway, fare riferimento al manuale per l'utente del sistema di somministrazione Yurway.

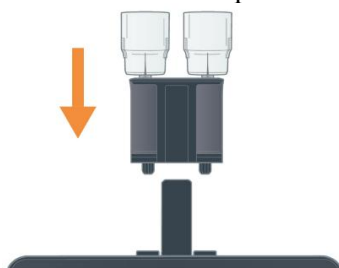
- Lavare accuratamente le mani con acqua e sapone.
- Preparare un'area di lavoro pulita su una superficie piana e uniforme.
- Predisporre i componenti: 1 cartuccia Yurway (preassemblata con 2 adattatori per flaconcino), tamponi imbevuti di alcol, 2 set per infusione, 2 flaconcini di Onerji, 2 tamponi di garza puliti
- Impostare la stazione di controllo Yurway come indicato nel manuale per l'utente del sistema di somministrazione Yurway, al paragrafo 4.3.2.
- Inserire la pompa nel supporto per la pompa.



- Inserire la pompa a batteria ricaricabile Yurway nel supporto per la pompa.
- Attendere che la stazione di controllo Yurway stabilisca una connessione con la pompa a batteria ricaricabile Yurway (circa 30 secondi).

**Non** usare la cartuccia per il medicinale Yurway se è stata fatta cadere. Eliminarla in modo sicuro e utilizzare una nuova cartuccia.

- Fissare la cartuccia per il medicinale Yurway alla pompa.

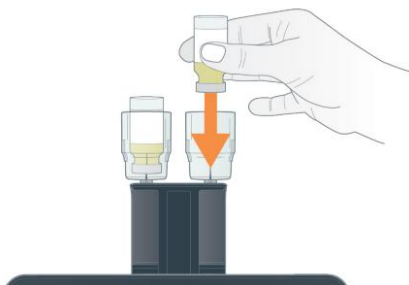


- Aprire una nuova cartuccia per il medicinale Yurway ed estrarla dalla confezione.
- Fare scorrere la cartuccia per il medicinale Yurway sulla pompa a batteria ricaricabile Yurway.
- Per procedere, selezionare **NEXT** (AVANTI) sullo schermo della stazione di controllo Yurway.

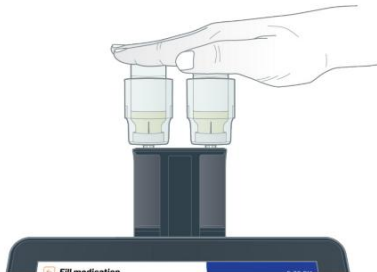
- Controllare la soluzione di Onerji nei flaconcini
  - Capovolgere delicatamente ciascun flaconcino di Onerji 5 volte. Non agitare, per evitare la formazione di bolle.
  - La soluzione deve essere limpida, di colore giallastro e priva di particelle.



- Inserire il flaconcino nell'adattatore per flaconcino collegato alla cartuccia (serbatoio).



- Rimuovere la capsula di chiusura blu dai flaconcini di Onerji.
  - Smaltire la capsula di chiusura blu nei rifiuti.
  - Inserire i due flaconcini di Onerji rivolti verso il basso negli adattatori per flaconcino, fino a farli scattare in posizione (fino al "clic").
  - Per procedere, selezionare **NEXT** (AVANTI) sullo schermo della stazione di controllo Yurway.
- Controllare che i flaconcini siano inseriti correttamente.



- Premere i flaconcini di Onerji verso il basso per assicurarsi che siano inseriti completamente.
  - Premere il pulsante sulla stazione di controllo Yurway come indicato nel manuale per l'utente Yurway, al paragrafo 4.4.3.
- Attendere che la cartuccia per il medicinale Yurway si riempia.



- Lasciare la pompa per infusione Yurway (la pompa a batteria ricaricabile Yurway collegata alla cartuccia per il medicinale Yurway) nel supporto per la pompa fino al termine del riempimento. Sono necessari circa 7 minuti.
- La stazione di controllo Yurway mostrerà l'avanzamento del riempimento e informerà l'utente quando il processo sarà completo.

- Rimuovere gli adattatori per flaconcino dalla cartuccia per il medicinale Yurway.



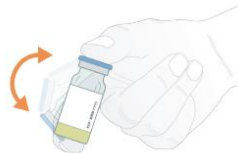
- Svitare gli adattatori per flaconcino (in senso antiorario). Può essere presente un residuo di soluzione nei flaconcini di Onerji, ciò è normale.
- Smaltire i flaconcini usati e gli adattatori per flaconcino collegati in conformità alla normativa locale vigente.

Fare riferimento al manuale per l'utente del sistema di somministrazione Yurway per i passaggi successivi.

### Preparazione dell'infusione di Onerji per l'uso con il dispositivo Crono Twin ND

Per istruzioni dettagliate sulla somministrazione di Onerji utilizzando il dispositivo Crono Twin ND, fare riferimento alle istruzioni per l'uso di Crono Twin ND.

- Lavare accuratamente le mani con acqua e sapone.
- Preparare un'area di lavoro pulita su una superficie piana e uniforme.
- Predisporre i componenti: 2 siringhe CRN Crono Luer-Lock da 10 mL, 2 adattatori per flaconcino, tamponi imbevuti di alcol, 2 set per infusione, 2 flaconcini di Onerji, 2 tamponi di garza puliti.
- Controllare la soluzione di Onerji nei flaconcini:
  - Capovolgere delicatamente ciascun flaconcino di Onerji 5 volte. **Non** agitare, per evitare la formazione di bolle.
  - La soluzione deve essere limpida, di colore giallastro e priva di particelle.



- Prendere 2 flaconcini di Onerji e rimuovere le capsule di chiusura blu.



- Fissare gli adattatori per flaconcino ai flaconcini (ripetere il passaggio per entrambi i flaconcini).
  - Rimuovere interamente la copertura dell'adattatore per flaconcino.



- Tenendo con decisione il flaconcino su una superficie dura, spingere la vaschetta dell'adattatore perpendicolarmente sul flaconcino, fino al "clic".



- Sollevare la vaschetta dell'adattatore per flaconcino, tenendola dal bordo esterno, e allontanarla dal flaconcino con un movimento verticale.



- Collegare le siringhe ai flaconcini.
  - Estrarre la siringa dalla confezione.



- Avvitare la siringa in senso orario sul connettore dell'adattatore per flaconcino.



- Prelevare la soluzione dai flaconcini.
  - Capovolgere il flaconcino. Spingere lo stantuffo verso l'alto, fino al punto di arresto.



- Mantenendo il flaconcino verticale, tirare indietro lo stantuffo fino a prelevare 6,5 mL.



- Confermare di aver prelevato almeno 6,5 mL prima di scollegare il flaconcino.

- Rimuovere i flaconcini dalle siringhe
  - Capovolgere il flaconcino e svitare in senso antiorario per rimuovere la siringa.



- Smaltire i flaconcini di Onerji usati e gli adattatori per flaconcino collegati in conformità alla normativa locale vigente.

Fare riferimento alle istruzioni per l'uso di Crono Twin ND per i passaggi successivi.