

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 60 mg de levodopa e 7,5 mg de carbidopa (sob a forma de mono-hidrato).
Cada frasco para injetáveis de 7,2 ml contém 432 mg de levodopa e 54 mg de carbidopa (sob a forma de mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml contém 3 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão (perfusão).

Solução transparente, amarelada. O pH situa-se entre 9,3 e 9,7 e a osmolalidade é de aproximadamente 900 a 1100 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Onerji é indicado para o tratamento de flutuações motoras em doentes com doença de Parkinson avançada que não se encontram suficientemente controlados com medicamentos antiparkinsonícos orais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Onerji é administrado com uma dose matinal de levodopa oral. Pode ser prescrita levodopa oral adicional, conforme a necessidade. Se for necessário, outras classes de medicamentos para a doença de Parkinson podem ser tomadas concomitantemente com este medicamento e ajustadas conforme a necessidade.

A dose diária recomendada máxima de Onerji é de 720 mg do componente levodopa e de 90 mg do componente carbidopa. O tratamento com Onerji consiste de uma dose diurna individualizada, administrada ao longo de 18 horas, que começa cerca de 3 horas antes da hora prevista do despertar do doente e uma dose noturna fixa, administrada ao longo de 6 horas.

Instruções para o início e a titulação

- Passo 1: A dose equivalente de levodopa oral total diária deve ser calculada utilizando os fatores de conversão da levodopa apropriados (Tabela 1).
- Passo 2: Onerji deve ser iniciado com a dose completa (720 mg de levodopa) juntamente com uma dose oral matinal de levodopa. Se o doente estava a tomar mais do que 720 mg de dose equivalente de levodopa oral total diária antes de iniciar Onerji, deve ser adicionada levodopa oral adjuvante durante o dia para compensar a diferença entre a sua dose equivalente de levodopa oral total diária menos os 720 mg de levodopa fornecidos por Onerji e a dose matinal

de levodopa oral. Se for coadministrado um inibidor da catecol-O-metiltransferase (COMT) com Onerji, o fator de multiplicação do inibidor da COMT deve ser aplicado ao componente levodopa de Onerji.

- Passo 3: A levodopa oral adjuvante deve ser ajustada, se necessário. Se o doente precisar de reduzir a sua dose de levodopa diária total, a dose de levodopa oral adjuvante deve ser ajustada antes de reduzir a dose de Onerji com base na Tabela 2.

Cálculo da dose equivalente de levodopa oral total diária

A dose diária equivalente de levodopa resultante de formulações de levodopa oral deve ser determinada, bem como a da terapêutica com inibidor da COMT, de acordo com os fatores de conversão a seguir fornecidos (Tabela 1).

Tabela 1 Cálculo dos equivalentes de levodopa

Formulação de levodopa	Fator de multiplicação da dose
Libertação imediata	1
Libertação controlada	0,75
Libertação prolongada	0,5
Se está a ser utilizado um inibidor da COMT, multiplicar a soma dos equivalentes de levodopa calculados por:	<ul style="list-style-type: none"> • 1,33 para entacapona • 1,5 para opicapona • 1,5 para tolcapona

Otimização e manutenção

A dose diária de levodopa de Onerji é prescrita pelo médico de acordo com as necessidades do doente, podendo optar por 8 regimes que variam entre 370 mg e 720 mg (Tabela 2).

Tabela 2 Dose diária de levodopa de Onerji

Período diurno – 18 horas		Período noturno – 6 horas		Diária total
Débito (ml/h)	Dose de levodopa (mg)	Débito (ml/h)	Dose de levodopa (mg)	Dose de levodopa (mg)
0,64	690	0,08	30	720
0,59	640	0,08	30	670
0,55	590	0,08	30	620
0,50	540	0,08	30	570
0,45	490	0,08	30	520
0,41	440	0,08	30	470
0,36	390	0,08	30	420
0,32	340	0,08	30	370

Interrupção da terapêutica

A descontinuação súbita ou a redução rápida da dose de Onerji, sem administração de uma terapêutica dopaminomimética alternativa deve, em geral, ser evitada de modo a reduzir o risco de hiperpirexia e confusão induzidas pela privação.

Se o doente precisar de descontinuar Onerji, a dose deve ser reduzida gradualmente ou deve-se mudar a terapêutica do doente para levodopa oral.

Onerji pode ser interrompido sem medidas adicionais durante curtos períodos de tempo (menos de 3 horas), por exemplo, quando o doente está a tomar um duche.

Se ocorrer uma interrupção prolongada da terapêutica (superior a 3 horas) ou se tal for expectável, os doentes devem ser aconselhados a tomar levodopa oral, segundo as instruções do profissional de saúde, até que o tratamento com Onerji possa ser retomado.

Recomenda-se a prescrição de um medicamento contendo levodopa oral como salvaguarda, no caso de a administração de Onerji ser interrompida.

Populações especiais

Idosos

O ajuste posológico deve ser realizado com cautela em doentes com idade igual ou superior a 85 anos.

Compromisso hepático/renal

Não foram realizados estudos sobre a farmacocinética de Onerji em doentes com compromisso hepático ou renal.

A toma de Onerji é individualizada através de titulação até ao efeito ótimo (que corresponde a exposições plasmáticas à levodopa e carbidopa otimizadas individualmente); por conseguinte, os potenciais efeitos do compromisso hepático ou renal sobre as exposições à levodopa e carbidopa são levadas em conta indiretamente na titulação da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Onerji na população pediátrica no tratamento da doença de Parkinson.

Modo de administração

Onerji é administrado sob a forma de uma perfusão subcutânea contínua, 24 horas por dia com uma bomba de administração de medicamentos.

Onerji deve ser utilizado apenas com um dos seguintes sistemas de administração:

- Sistema de administração Yurway, que inclui uma bomba recarregável Yurway, cartucho de medicação Yurway (reservatórios) estéril de utilização única com adaptadores para frasco para injetáveis acoplados. O Sistema de administração Yurway é utilizado com conjuntos de perfusão estéreis, de utilização única. Para obter instruções detalhadas, consultar o *manual do utilizador do Sistema de administração Yurway*.
- Bomba Crono Twin ND, que utiliza seringas (reservatórios), adaptadores para frasco para injetáveis e conjuntos de perfusão estéreis, de utilização única. Para obter instruções detalhadas, consultar as *Instruções de utilização da Crono Twin ND*.

Onerji não deve ser administrado com qualquer outra bomba de administração de medicamentos. Apenas o Sistema de administração Yurway e a Bomba Crono Twin ND estão qualificados quanto a compatibilidade com Onerji. Ambos os sistemas de administração podem ser programados para fornecerem débitos diurnos e noturnos através de dois locais de perfusão, segundo os regimes de Onerji prescritos a doentes com doença de Parkinson e constatou-se que o seu desempenho é equivalente.

Antes de iniciar a utilização no domicílio, o médico tem de avaliar se o doente é capaz de utilizar de forma segura e independente o Sistema de administração Yurway ou a Crono Twin ND. Após formação, os doentes que não são capazes de realizar todas as tarefas críticas de forma segura têm de utilizar o sistema com o auxílio de um cuidador formado para tal. Apenas doentes e/ou cuidadores que tenham recebido formação e que tenham sido avaliados como sendo competentes, podem operar o Sistema de administração Yurway ou a Crono Twin ND em casa. A formação deve ser repetida, caso sejam identificadas dificuldades na utilização (ver secção 6.6).

Os locais de perfusão recomendados são o abdómen, os flancos e a face externa das coxas. Se necessário, também pode ser utilizada a face póstero-lateral da região superior do braço. Para alguns locais de perfusão de difícil acesso, como é o caso dos flancos, pode ser necessário o auxílio de um cuidador com formação.

Os doentes e (se aplicável) os seus cuidadores devem ser instruídos para mudarem de locais de perfusão diariamente, evitando regressar ao mesmo local de perfusão durante, pelo menos, 2 semanas

e para limparem a área de perfusão com um desinfetante, tal como recomendado pelo seu profissional de saúde. As cânulas devem ser colocadas com um intervalo de, pelo menos, 5 cm entre si e a 5 cm de distância do umbigo, no mínimo. Locais de perfusão sobre lesões cutâneas (p. ex., nódulos, hematomas, áreas com eritema ou edema) ou sobre ossos, vasos sanguíneos, tatuagens ou cicatrizes devem ser evitados (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Administração concomitante de inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO) (p. ex., fenelzina, tranilcipromina).
- Doentes com compromisso cognitivo significativo.
- Afeções para as quais os adrenérgicos estão contraindicados, p. ex., feocromocitoma, hipertireoidismo e síndrome de Cushing.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sonolência e episódios de ataques súbitos de sono

A levodopa foi associada a sonolência e episódios de ataques súbitos de sono (ver secção 4.7). Muito raramente foram notificados ataques súbitos de sono durante as atividades diárias, em muitos casos sem sinais prévios ou sem que o doente se aperceba. Os doentes têm de ser informados sobre isto e aconselhados a proceder com cautela ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento (ver secção 4.7). Os doentes que sentiram sonolência e/ou um ataque súbito de sono têm de evitar conduzir ou utilizar máquinas. Além disso, poderá ser considerado reduzir a dose ou abandonar a terapêutica.

Hiperpirexia e confusão induzidas pela privação

Um complexo de sintomas que se assemelha à síndrome maligna neuroléptica (caracterizada por temperatura elevada, rigidez muscular, estado de consciência alterado e instabilidade neurovegetativa), sem qualquer outra etiologia óbvia, foi notificado em associação com a redução rápida da dose, descontinuação ou alteração da terapêutica dopaminérgica (ver secção 4.2).

Acontecimentos isquémicos cardiovasculares

A levodopa deve ser administrada com cautela em doentes com doença cardiovascular grave. Em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio com arritmias auriculares, nodais ou ventriculares residuais, a função cardíaca deve ser monitorizada com especial cuidado durante o período dos ajustes iniciais da dose de Onerji.

Alucinações, psicose, confusão

Existe um risco acrescido de alucinações e psicose em doentes a tomar levodopa.

As alucinações podem surgir pouco depois do início da terapêutica com levodopa e responderem bem à redução da dose de levodopa.

As alucinações podem ser acompanhadas de confusão, insónia e atividade onírica excessiva. Podem ocorrer pensamentos e comportamentos anormais com um ou mais sintomas, incluindo ideação paranoide, ideias delirantes, alucinações, confusão, comportamento de tipo psicótico, desorientação, comportamento agressivo, agitação e delírios.

Os doentes com uma perturbação psicótica *major* ou antecedentes de perturbação psicótica têm de ser tratados com cautela com Onerji, devido ao risco de exacerbação da psicose.

Além disso, os medicamentos que antagonizam os efeitos da dopamina utilizados para tratar a psicose podem exacerbar os sintomas da doença de Parkinson e podem diminuir a eficiência de Onerji.

Controlo dos impulsos, comportamentos impulsivos

Os doentes podem sentir impulsos intensos para jogar, impulsos sexuais aumentados, impulsos intensos para gastar dinheiro, empanturrar-se ou comer compulsivamente e/ou outros impulsos intensos, bem como a incapacidade de controlar esses impulsos enquanto estão a tomar um ou mais dos medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Parkinson que aumentam o tónus dopaminérgico central.

Em alguns casos, embora não em todos, foi notificado que estes impulsos pararam quando a dose foi reduzida ou o medicamento foi descontinuado. Dado que os doentes podem não reconhecer estes comportamentos como sendo anormais, é importante que os prescritores façam perguntas aos doentes ou aos seus cuidadores especificamente sobre o desenvolvimento de impulsos novos ou aumentados para jogar, impulsos sexuais, gastos descontrolados, empanturramento ou ingestão alimentar compulsiva ou de outros impulsos enquanto estão a ser tratados com Onerji.

Se um doente desenvolver estes impulsos, deve-se considerar reduzir a dose ou descontinuar Onerji.

Hipotensão ortostática

A levodopa pode causar hipotensão ortostática. Onerji deve ser administrado com cuidado com outros medicamentos que podem causar hipotensão ortostática, p. ex., medicamentos anti-hipertensores.

Discinesia

Os medicamentos que contêm levodopa podem causar discinesia. Pode ser necessária uma redução da dose de Onerji ou de outros medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Parkinson.

Reações no local de perfusão

Onerji está associado a reações no local de perfusão. Os doentes devem ser instruídos para mudarem de locais de perfusão diariamente, evitando regressar ao mesmo local de perfusão durante, pelo menos, 2 semanas e para limparem a área de perfusão com um desinfetante. As cânulas devem ser colocadas com um intervalo de, pelo menos, 5 cm entre si e a 5 cm de distância do umbigo, no mínimo. Locais de perfusão sobre lesões cutâneas (p. ex., nódulos, hematomas, infeção, áreas com eritema ou edema) ou sobre ossos, vasos sanguíneos, tatuagens ou cicatrizes devem ser evitados.

Os doentes devem ser instruídos para estarem muito atentos quanto a quaisquer alterações cutâneas no local de perfusão que possam indicar uma possível infeção, tais como vermelhidão associada a calor, tumefação e dor, em particular, se forem acompanhadas de febre. A maioria das reações de infeção no local de perfusão podem ser resolvidas com antibióticos tópicos ou orais e não necessitam que Onerji seja interrompido. Em casos mais graves de infeção no local de perfusão (p. ex., celulite ou abscesso), a hospitalização poderá ser necessária para a administração de antibióticos intravenosos, drenagem de um abscesso e/ou remoção de tecido cutâneo infetado.

Neuropatia

Após o início do tratamento com Onerji os doentes devem ser monitorizados clinicamente quanto a neuropatia, especialmente os doentes com neuropatia preexistente e doentes a tomar outros medicamentos ou aqueles com condições médicas associadas a neuropatia. Para os doentes que desenvolvam sinais e sintomas de neuropatia após o início do tratamento, os níveis das vitaminas B6, B9 e B12 devem ser medidos (ver secção 4.8). Devem ser administrados suplementos em caso de deficiências, em particular se forem observados níveis acentuadamente baixos.

Depressão e suicidalidade

Todos os doentes devem ser observados cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de depressão com tendências suicidas.

Glaucoma crónico de ângulo aberto

Os doentes podem ser tratados com cautela com Onerji, desde que a pressão intraocular esteja bem controlada e o doente seja cuidadosamente monitorizado quanto a alterações da pressão intraocular durante a terapêutica.

Doença de úlcera péptica

O tratamento com levodopa pode aumentar a possibilidade de hemorragia gastrointestinal superior em doentes com antecedentes de úlcera péptica.

Monitorização laboratorial

Recomenda-se a avaliação periódica da função hepática, hematopoiética, cardiovascular e renal durante uma terapêutica prolongada.

Interferência com análises laboratoriais

A levodopa pode causar uma reação de falso positivo quanto a corpos cetónicos urinários, quando se utiliza uma tira reativa para a determinação da cetonúria e esta reação não será alterada ao ferver a amostra de urina. Os testes falsos negativos podem resultar da utilização de métodos da glicose oxidase para a determinação da glicosúria. Deve-se proceder com cautela ao interpretar medições plasmáticas e urinárias de catecolaminas, pois a terapêutica com levodopa pode elevar estes valores.

Excipiente

Este medicamento contém 3 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Onerji. As seguintes interações são conhecidas em relação com a associação genérica de levodopa/carbidopa.

Inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO)

A levodopa é contraindicada em doentes tratados com inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO) (p. ex., fenelzina, tranilcipromina, ver secção 4.3), dado que a coadministração de levodopa com inibidores não seletivos da MAO pode resultar em crises hipertensivas. Estes inibidores têm de ser descontinuados, pelo menos, 14 dias antes de se iniciar a terapêutica com Onerji.

É necessária cautela em relação à administração concomitante de Onerji com os seguintes medicamentos:

Inibidores seletivos da monoamina oxidase (MAO)

A utilização de inibidores seletivos da MAO-B (p. ex., rasagilina e selegilina) com levodopa pode estar associada a hipotensão ortostática. Os doentes que tomam estes medicamentos devem ser monitorizados.

Inibidores da COMT (tolcapona, entacapona, opicapona)

Os inibidores da COMT aumentam a biodisponibilidade da levodopa. Poderá ser necessário ajustar a dose de Onerji.

Amantadina

A amantadina tem um efeito sinérgico com a levodopa e poderá aumentar os acontecimentos de compromisso hepático e renal relacionados com a levodopa. Poderá ser necessário ajustar a dose de Onerji.

Antidepressivos tricíclicos

Ocorrem notificações raras de reações adversas, incluindo hipertensão e discinesia, resultantes da administração concomitante de antidepressivos tricíclicos e levodopa.

Anti-hipertensores

A utilização concomitante de levodopa/carbidopa com medicamentos anti-hipertensores pode causar hipotensão postural sintomática. Poderá ser necessária uma redução da dose dos anti-hipertensores após o início do tratamento ou após o aumento da dose de Onerji.

Antagonistas do recetor D2 da dopamina e isoniazida

Os antagonistas do recetor D2 da dopamina (p. ex., fenotiazinas, butirofenonas, risperidona e metoclopramida) e a isoniazida podem reduzir o efeito terapêutico da levodopa. Monitorizar os doentes quanto a agravamento dos sintomas da doença de Parkinson.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de levodopa/carbidopa em mulheres grávidas. Os estudos de levodopa e carbidopa em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Onerji não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

A levodopa, e possivelmente os metabolitos da levodopa, são excretados no leite humano. Existem evidências de que a lactação é suprimida durante o tratamento com levodopa.

Desconhece-se se a carbidopa ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os estudos em animais revelaram excreção de carbidopa no leite materno.

Não existe informação suficiente sobre os efeitos de levodopa/carbidopa ou dos seus metabolitos em recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Onerji.

Fertilidade

Em estudos de reprodução, não foram observados efeitos na fertilidade em ratos que receberam levodopa/carbidopa.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A levodopa/carbidopa tem uma influência considerável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, pois pode estar associada a sonolência, ataques súbitos de sono, tonturas e hipotensão ortostática. Por

consequente, deve proceder-se com cautela ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com Onerji. Os doentes que se apresentam com sonolência e/ou ataques súbitos de sono têm de ser aconselhados a absterem-se de conduzir ou praticar atividades (p. ex., operar máquinas) até que esses episódios recorrentes e a sonolência se tenham resolvido (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas com Onerji foram reações no local de perfusão, incluindo nódulo (70,4%), hematoma (64,9%), dor (23,2%), infeção (19,3%), eritema (18,4%), escara (12,9%) e discinesia (11,5%). Consultar a secção 4.4 quanto a medidas de mitigação.

Lista tabelada de reações adversas

Na Tabela 3 a seguir, as reações adversas esperadas de Onerji estão apresentadas por classe de sistemas de órgãos (CSO) e frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3 Lista tabelada das reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida³
Infeções e infestações	Reação no local de perfusão ^{1,2}			Infeção do trato urinário
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)				Melanoma maligno
Doenças do sangue e do sistema linfático				Anemia, agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade ¹	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Deficiência de vitamina B6 ¹	Hiperhomocisteinemia, deficiência de folato ¹ , deficiência de vitamina B12 ¹	Apetite diminuído	
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade, alucinações ¹ , insónia	Sonhos anormais, estado confusional, delírios, depressão ¹ , perturbação do controlo dos impulsos ¹ , movimentos rápidos dos olhos, perturbação do comportamento durante o sono, perturbação do sono	Ideação suicida, perturbação psicótica, agitação, desorientação, síndrome de desregulação da dopamina, humor eufórico, libido aumentada, bruxismo, paranoia

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida³
Doenças do sistema nervoso	Discinesia	Tonturas, cefaleia, agravamento das fase Off, neuropatia periférica ^{1,2} , tremores	Acinesia, disestesia, síndrome de discinesia e hiperpirexia, distonia, hipocinesia, parestesia, pré-síncope, sonolência, perturbação do paladar	Perturbação cognitiva, episódios de ataques súbitos de sono, síndrome maligna neuroléptica, ataxia, síndrome de Horner, demência
Afeções oculares				Visão turva, diplopia, midríase, crise oculogírica, blefaroespasma
Cardiopatias				Palpitações, distúrbios do ritmo cardíaco
Vasculopatias		Hipotensão	Hipotensão ortostática	Hipertensão, síncope, tromboflebite, afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Dispneia, respiração anormal, disfonia, soluços
Doenças gastrointestinais		Náuseas	Boca seca, vômitos	Dor abdominal, obstipação, diarreia, hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, disfagia, dispepsia, glossodinia, flatulência, descoloração da saliva, hipersecreção salivar
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Dermatite de contacto	Paniculite, erupção cutânea	Angioedema, hiperidrose, prurido, púrpura de Henoch-Schonlein, urticária, descoloração do suor, alopecia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Dor nas extremidades	Espasmos musculares, trismo

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida³
Doenças renais e urinárias				Retenção urinária, cromatúria, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Eritema no local de perfusão ^{1,2} , escara no local de perfusão ^{1,2} , hematoma no local de perfusão ^{1,2} , nódulo no local de perfusão ^{1,2} , dor no local de perfusão ^{1,2}	Descoloração no local de perfusão, hemorragia no local de perfusão, induração no local de perfusão, prurido no local de perfusão, reação no local de perfusão (não especificada), tumefação no local de perfusão ^{1,2} , vesículas no local de perfusão, resposta terapêutica encurtada	Astenia, desconforto, outras reações no local de perfusão ¹ , edema periférico ¹ , pirexia	Fadiga, mal-estar geral, perturbação da marcha, dor na zona torácica
Exames complementares de diagnóstico				Aumento de peso, perda de peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda	Abrasão cutânea	
Problemas relacionados com o medicamento			Fuga da medicação na pele, que pode causar uma reação local	

¹ Termos agrupados que incluem termos preferidos estreitamente relacionados.

² Ver a descrição de reações adversas selecionadas.

³ Estas reações adversas não foram notificadas com Onerji, mas são expectáveis para a levodopa oral.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de perfusão

As reações adversas mais frequentes associadas a Onerji são reações no local de perfusão (88,8% dos doentes ao longo de uma exposição média ao tratamento de 1,6 anos), incluindo nódulos, hematoma, dor, infeção, eritema, escaras e tumefação. A maioria das reações no local de perfusão foram de intensidade ligeira, não graves e foram autocontroláveis pelos doentes. Foram notificadas infeções no local de perfusão em 19,3% dos doentes e, na maioria dos casos, resolveram-se com antibióticos tópicos ou orais, embora alguns casos tenham necessitado de antibiótico intravenosos e/ou incisão e drenagem. Consultar a secção 4.4 quanto a medidas de mitigação.

Discinesia

Foi notificada discinesia como uma reação adversa em 11,5% dos doentes com doença de Parkinson tratados com Onerji. A maioria dos acontecimentos de discinesia foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se espontaneamente ou após redução da dose de levodopa. O tratamento foi descontinuado em 1% dos doentes devido a discinesia.

Neuropatia

Em estudos clínicos, 3% dos doentes com doença de Parkinson tratados com Onerji desenvolveram neuropatia periférica (ver secção 4.4). Todos os casos foram classificados como subagudos ou crónicos e 84% dos acontecimentos foram de intensidade ligeira ou moderada. A neuropatia foi, maioritariamente, caracterizada como sensorial ou sensorimotora. A maioria dos casos foi reportada em associação com níveis baixos de vitamina B (78% dos casos; 61%, 39% e 17% com níveis baixos de vitamina B6, B9 ou B12, respetivamente) e uma dose diária elevada de levodopa. O tratamento foi descontinuado em 0,7% dos doentes devido a neuropatia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

No caso de uma sobredosagem com Onerji, a perfusão deve ser parada e a bomba de administração do medicamento deve ser desligada.

O controlo de uma sobredosagem é, em geral, o mesmo aplicável a uma sobredosagem de levodopa. A piridoxina não é eficaz na reversão das ações de levodopa/carbidopa.

Monitorizar os doentes e fornecer cuidados de suporte. Deve recorrer-se à monitorização do eletrocardiograma, e o doente deve ser observado cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de arritmias cardíacas; se necessário, deve ser administrada uma terapêutica antiarrítmica apropriada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antiparkinsonícos, dopa e derivados da dopa, código ATC: N04BA02.

Mecanismo de ação

Levodopa

A levodopa, o precursor metabólico da dopamina, atravessa a barreira hematoencefálica e é convertida em dopamina no cérebro. Pensa-se que seja este o mecanismo através do qual a levodopa trata os sintomas da doença de Parkinson.

Carbidopa

A levodopa é rapidamente descarboxilada com formação de dopamina nos tecidos extracerebrais, pelo que apenas uma pequena porção de uma dose administrada é transportada inalterada para o sistema nervoso central. A carbidopa é um inibidor da descarboxilase. Dado que a sua atividade inibitória da descarboxilase está limitada aos tecidos extracerebrais, a administração de carbidopa com levodopa permite aumentar a quantidade de levodopa disponível para o cérebro. A adição de carbidopa à levodopa reduz os efeitos periféricos (p. ex., náuseas e vômitos) causados pela descarboxilação da levodopa; contudo, a carbidopa não diminui as reações adversas provocadas pelos efeitos centrais da

levodopa.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Onerji foi estudada num ensaio clínico realizado em doentes com doença de Parkinson com flutuações motoras que não podiam ser melhoradas ainda mais através do ajuste dos medicamentos antiparkinsonianos.

Este ensaio era composto pelos seguintes períodos consecutivos:

- (a) Período de ajuste em regime aberto com 4 a 6 semanas, com levodopa/carbidopa de libertação imediata oral
- (b) Período de conversão em regime aberto com 4 a 6 semanas para Onerji suplementado com levodopa/carbidopa de libertação imediata oral, conforme necessário
- (c) Ensaio de 12 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, em dupla simulação, de grupos paralelos e controlado com substância ativa (o período de manutenção)

Os doentes (com pontuação ≤ 3 na escala de Hoehn e Yahr modificada durante a fase “On”) eram elegíveis para participação no ensaio se estivessem a ter uma média de, pelo menos, 2,5 horas em “Off” por dia com o tratamento atual, com, pelo menos, 4 doses/dia de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase (ou, pelo menos, 3 doses/dia de levodopa/inibidor da dopa descarboxilase de libertação prolongada) e um mínimo de 400 mg/dia de um equivalente da levodopa. O tratamento concomitante com agonistas da dopamina, inibidores seletivos da monoamina oxidase-B, amantadina e anticolinérgicos era permitido, desde que as doses fossem estáveis antes da inclusão.

Não era permitido aos doentes receber terapêutica de resgate com levodopa ou inibidores da catecol-O-metiltransferase durante o ensaio.

O ensaio incluiu 381 doentes. Destes, 259 doentes foram aleatorizados (1:1) para receber carbidopa/levodopa de libertação imediata oral ($n = 131$) ou Onerji ($n = 128$), com as doses determinadas durante os períodos de ajuste e conversão, com, pelo menos, uma dose de carbidopa/levodopa de libertação imediata oral de manhã. Foi administrado Onerji ou solução de placebo por via subcutânea e continuamente durante 24 horas através de um sistema de bomba de administração de medicamentos.

Entre os 259 doentes aleatorizados (63,7% eram homens), na inclusão, a média da idade (63,5 anos, com 44,8% dos doentes com idade igual ou superior a 65 anos), a duração média da doença de Parkinson (9,6 anos), a duração média das flutuações motoras (4,5 anos), o tempo “On” diário médio sem discinesia problemática (9,4 horas) e o tempo “Off” diário médio (6,07 horas) estavam distribuídos de forma semelhante entre os grupos de tratamento.

Na aleatorização (início do estudo), a média (desvio padrão) da dose diária total de levodopa era de 1237 (447) mg nos doentes aleatorizados para Onerji (incluindo a carbidopa/levodopa de libertação imediata adjuvante) e de 1065 (409) mg nos doentes aleatorizados para carbidopa/levodopa de libertação imediata.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia no ensaio era a alteração média entre o início do estudo e a semana 12 no tempo “On” diário total médio sem discinesia problemática, com base num diário da doença de Parkinson normalizado para um período de 16 horas de vigília. O grupo de Onerji revelou uma eficácia superior no parâmetro de avaliação primário, comparado com o grupo de levodopa/carbidopa de libertação imediata (1,72 horas, $p < 0,0001$). Verificou-se também uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à alteração média do tempo “Off” (parâmetro de avaliação secundário principal), em favor do grupo de Onerji comparado com o grupo de levodopa/carbidopa de libertação imediata (-1,4 horas, $p < 0,0001$) (Tabela 4, Figura 1).

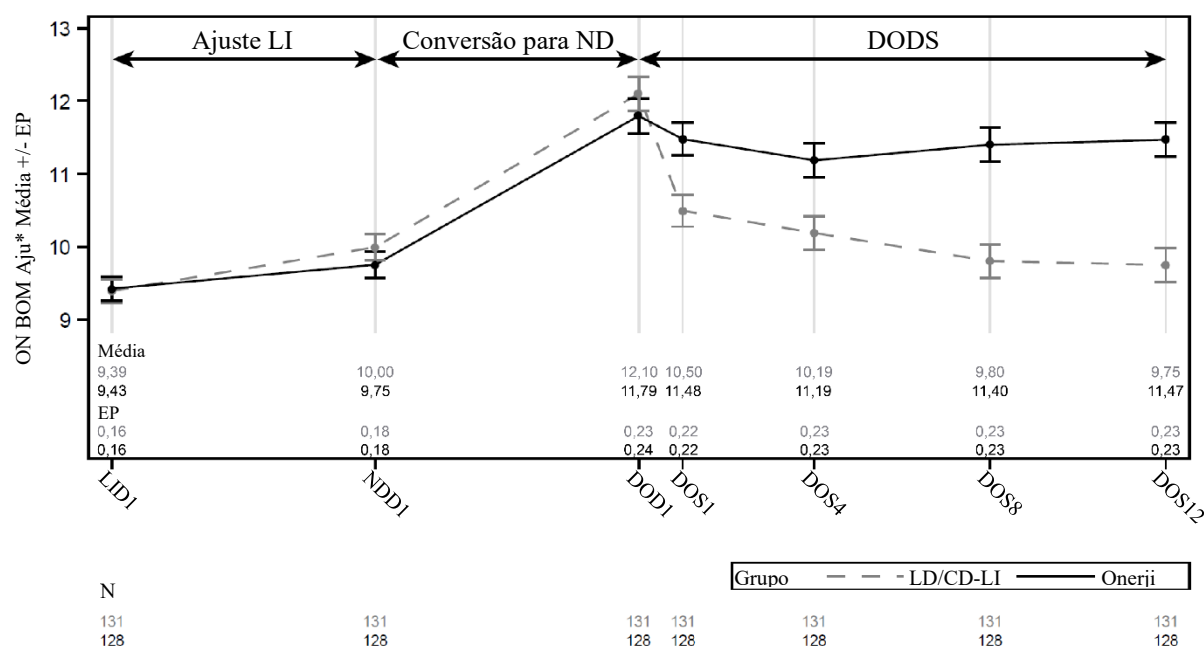
Tabela 4 Alteração entre o início do estudo e a semana 12 no tempo “On” sem discinesia problemática e no tempo “Off”

Grupo de tratamento	Média no início do estudo	Alteração da média dos mínimos quadrados (MQ) entre o início do estudo e a semana 12	Efeito do tratamento (diferença)
Tempo “On” sem discinesia problemática (horas)			
• Onerji	11,79	-0,48	1,72 ^a
• Levodopa/carbidopa de liberação imediata	12,10	-2,20	
Tempo “Off” (horas)			
• Onerji	3,72	0,50	-1,40 ^a
• Levodopa/carbidopa de liberação imediata	3,38	1,90	

^a Valor p < 0,0001

Alteração da média dos mínimos quadrados desde o início do estudo baseada numa análise de covariância

Figura 1 Análise primária – Médias dos mínimos quadrados (erro padrão) por consulta dos valores reais do tempo “ON” normalizado sem discinesia (horas) (conjunto ITT)



Aju: Ajustado (médias dos mínimos quadrados); DOD1: Dia 1 do período em dupla ocultação; DODS: Dupla ocultação, dupla simulação; DOS1/4/8/12: Semana 1/4/8/12 do período em dupla ocultação; EP: Erro padrão; LI: Liberação imediata; LID1: Dia 1 do período de ajuste em regime aberto de levodopa/carbidopa de liberação imediata (LD/CD-LI); ND: Onerji; NDD1: Dia 1 do período de conversão em regime aberto para Onerji.

A análise para os valores reais em cada consulta após o início do estudo foi realizada separada e similarmente como para a análise primária, utilizando a análise de covariância (ANCOVA) com o procedimento GLM no SAS® após imputação múltipla sob uma suposição de valores omissos ao acaso (MAR; *missing at random*).

Foi também alcançado significado estatístico para outros parâmetros de avaliação secundários, de acordo com a hierarquia predefinida utilizando uma abordagem de sequência fixa (Tabela 5).

Tabela 5 Outros parâmetros de avaliação secundários

Grupo de tratamento	Média no início do estudo	Alteração da média dos mínimos quadrados (MQ) entre o início do estudo e a semana 12 ^a	Efeito do tratamento (diferença)
MDS-UPDRS Parte II M-EDL^b			-3,05 ^c
• Onerji	15,34	-0,30	
• Levodopa/carbidopa de libertação imediata	13,53	2,75	
		Mínimos quadrados (MQ) Proporções de melhoria^d	Razão de chances
<i>Patient global impression of change (PGIC)</i>			5,31 ^c
• Onerji	NA	0,70	
• Levodopa/carbidopa de libertação imediata	NA	0,31	
<i>Clinician global impression of improvement (CGI-I)</i>			7,23 ^c
• Onerji	NA	0,77	
• Levodopa/carbidopa de libertação imediata	NA	0,31	

^a Alteração da média dos mínimos quadrados desde o início do estudo baseada numa análise de covariância

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

^c Valor $p < 0,0001$

^d Mínimos quadrados para proporções com base num modelo linear generalizado misto (GLIMMIX)

Eletrofisiologia cardíaca

Não foram observados efeitos relevantes em parâmetros eletrocardiográficos no programa de desenvolvimento clínico de Onerji, incluindo um estudo completo do QT (TQT; *thorough QT*) com carbidopa.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Onerji em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de Parkinson (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

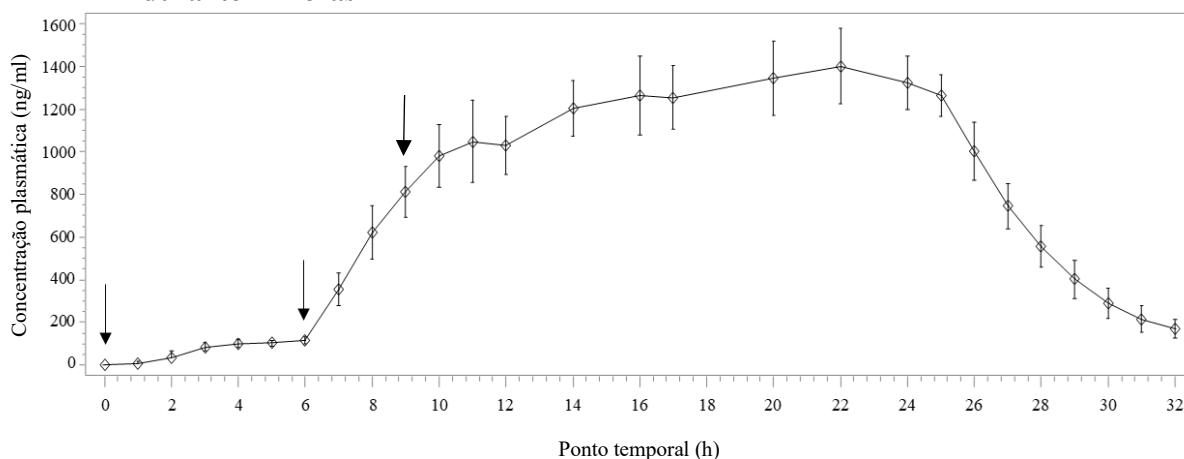
Absorção

Onerji é uma solução com um rácio 8:1 de levodopa/carbidopa administrada diretamente no espaço subcutâneo.

Após a administração de Onerji a voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos de quase estado estacionário de levodopa foram alcançados num período de cerca de 2 horas após a hora de despertar antecipada (ver secção 4.2) e foram mantidos durante a perfusão diurna.

A Figura 2 a seguir mostra a exposição à levodopa após a administração de Onerji durante 24 horas.

Figura 2 Concentrações plasmáticas (ng/ml) de levodopa após a administração de Onerji durante 24 horas



Dose de Onerji de 720/90 mg levodopa/carbidopa perfundida durante 24 h com um débito de 0,08 ml/h entre as 0 h e as 6 h e de 0,64 ml/h entre as 6 h e as 24 h.

A seta em $t = 0$ indica o início do débito de perfusão noturno; a seta em $t = 6$ indica o início do débito de perfusão diurna, o qual é ajustável de acordo com a hora de despertar antecipada; a seta em $t = 9$ indica a hora de despertar antecipada (ver secção 4.2).

A biodisponibilidade antecipada de levodopa a partir de Onerji relativamente aos comprimidos de libertação imediata de levodopa/carbidopa oral é 1,3 vezes superior.

A biodisponibilidade antecipada de carbidopa a partir de Onerji relativamente aos comprimidos de libertação imediata de levodopa/carbidopa oral é 5,7 vezes superior.

A absorção de levodopa e carbidopa a partir de Onerji não é afetada pela localização do local de perfusão.

Distribuição

A levodopa está ligada em aproximadamente 10% a 30% às proteínas plasmáticas. A levodopa é transportada para o cérebro pelo mecanismo de transporte para grandes aminoácidos neutros.

A carbidopa está ligada em aproximadamente 36% às proteínas plasmáticas. A carbidopa não atravessa a barreira hematoencefálica.

Biotransformação

A levodopa é metabolizada através de 4 vias: as 2 principais são a descarboxilação pela dopa descarboxilase com formação de dopamina, a qual pode ser metabolizada adicionalmente para formar ácido 3,4-di-hidroxifenilacético e ácido homovanílico e, em menor extensão, a 3-O-metilação pela catecol-O-metiltransferase (COMT) para formar 3-O-metildopa. Outras vias metabólicas são a transaminação pela tirosina aminotransferase, e a oxidação pela tirosinase ou outros oxidantes.

A carbidopa é metabolizada em 3 metabolitos principais (ácido 2-metil-3-metoxi-4-hidroxi-fenilpropiónico, ácido 2-metil-3,4-di-hidroxi-fenilpropiónico e ácido 3-hidroxi- α -metil-fenilpropiónico). Estes 3 metabolitos são eliminados principalmente na urina na forma inalterada ou como conjugados glucorónidos. A carbidopa inalterada representa 30% da excreção urinária total.

Eliminação

A semivida de eliminação plasmática da levodopa proveniente de Onerji é de aproximadamente 2,3 horas.

A semivida de eliminação plasmática da carbidopa proveniente de Onerji é de aproximadamente 2,7 horas.

Linearidade

Onerji revela uma farmacocinética proporcional à dose para a levodopa e a carbidopa, para exposições correspondendo ao intervalo posológico aprovado.

Populações especiais

Idosos

O impacto da idade na farmacocinética da levodopa e da carbidopa após perfusões de Onerji não foi avaliado especificamente. Na análise de farmacocinética (FC) populacional (intervalo etário 20-84 anos), não foram observadas tendências com a idade para a levodopa e a carbidopa. O ajuste posológico deve ser realizado com cautela em doentes com idade igual ou superior a 85 anos.

Compromisso hepático ou renal

A farmacocinética de Onerji em indivíduos com compromisso hepático e/ou renal não foi estabelecida. A levodopa e a carbidopa são eliminadas principalmente por vias não renais. De acordo com a análise de FC populacional, a depuração da creatinina poderá ter impacto na eliminação da carbidopa; contudo, a magnitude do efeito para depurações da creatinina superiores a 30 ml/min não é considerado clinicamente significativo. O ajuste posológico deve ser realizado com cautela em doentes com compromisso hepático ou renal grave.

Peso corporal

O impacto do peso corporal na farmacocinética da levodopa após perfusões de Onerji não foi avaliado especificamente. De acordo com a análise de FC populacional (intervalo de peso 43-136 kg), o peso corporal poderá ter impacto no volume de distribuição e, por conseguinte, na exposição à levodopa e carbidopa. Contudo, como as doses são individualizadas em função da resposta clínica, não é necessário ajuste posológico com base no peso corporal.

Sexo ou raça

O impacto do sexo na farmacocinética após perfusões de Onerji não foi avaliado especificamente. Com base na análise de FC populacional, a depuração da levodopa nas mulheres é 13% inferior à dos homens.

Após a administração de Onerji, as exposições à carbidopa e levodopa em indivíduos japoneses foram comparáveis às observadas em indivíduos caucasianos.

Não é necessário ajuste posológico com base no sexo ou na raça.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Em estudos de toxicidade reprodutiva, tanto a levodopa com a associação de levodopa/carbidopa causaram malformações viscerais e esqueléticas em coelhos.

Os efeitos observados num estudo de toxicidade de dose repetida em miniporcões, realizado com a formulação de Onerji administrada por perfusão subcutânea, limitaram-se a reações nos locais de perfusão. Neste estudo, com a dose máxima testada, as exposições sistémicas à levodopa e carbidopa foram quase 6 a 8 e 1,5 vezes superiores, respetivamente, às exposições em humanos com a dose recomendada máxima.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Arginina
Ácido ascórbico (E 300)
Acetilcisteína
Polissorbato 80 (E 433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos.

Após a abertura

Utilizar imediatamente. O medicamento tem de ser utilizado no prazo de 24 horas (período de perfusão).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no congelador (-25 °C a -15 °C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Onerji deve ser descongelado antes de utilizar. Não utilizar Onerji durante, pelo menos, 5 horas após ter sido retirado do congelador.

Deve ser escrita uma data-limite, correspondendo a 45 dias após a data do descongelamento, no espaço fornecido na embalagem.

Após descongelar, não conservar acima de 25 °C. Não refrigerar ou voltar a congelar. Utilizar no prazo de 45 dias (data-limite na embalagem de origem).

Não utilizar Onerji se a data-limite e/ou o prazo de validade tiver expirado.

Devem ser retirados apenas 2 frascos para injetáveis de cada vez da embalagem de origem, para a administração da dose diária

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I transparente com uma rolha de borracha clorobutílica e uma cápsula de fecho de plástico de abertura fácil azul real com selo de alumínio.

Cada frasco para injetáveis contém 7,2 ml de solução para perfusão.

Apresentações de 30 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- Os frascos para injetáveis de Onerji destinam-se a uma única utilização.
- A dose diária para perfusão deve ser preparada imediatamente antes da administração, para garantir que o período entre o início da preparação e o fim da administração diária não excede as 25 horas.
- Qualquer componente danificado, ou cuja embalagem esteja danificada, não deve ser utilizado; eliminar de forma segura e utilizar um item novo.
- Onerji apenas deve ser utilizado se a cor da solução for amarelada.
- Onerji não deve ser utilizado se a solução não estiver transparente ou se contiver partículas e/ou a solução estiver castanha.
- Se a solução contiver bolhas, aguarde até desaparecerem antes de prosseguir para a remoção da cápsula de fecho azul do frasco para injetáveis.
- Não utilize os dentes para retirar a cápsula de fecho azul do frasco para injetáveis de Onerji.
- Não se deve tocar na rolha de borracha cinzenta no topo do frasco para injetáveis de Onerji, para minimizar o risco de contaminação.
- Se alguma porção de Onerji for derramada, tem de ser limpa imediatamente para evitar o contacto acidental com a pele e os olhos.
- O reservatório (cartucho de medicação Yurway, caso esteja a utilizar o sistema de administração Yurway ou a seringa, caso esteja a utilizar a Bomba Crono Twin ND) deve ser substituído se algum Onerji for derramado sobre o mesmo.
- O frasco para injetáveis e o adaptador do frasco para injetáveis devem ser eliminados após a transferência do medicamento para o reservatório.
- Qualquer medicamento restante nos reservatórios no fim da perfusão diária deve ser eliminado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Onerji é administrado subcutaneamente e deve ser utilizado apenas com um dos seguintes sistemas de administração:

- **Sistema de administração Yurway**, que inclui uma bomba recarregável Yurway, um cartucho de medicação Yurway (reservatório) estéril de utilização única com adaptadores para frasco para injetáveis acoplados. É utilizado com conjuntos de perfusão estéreis, de utilização única. Se estiver a utilizar o Sistema de administração Yurway, consultar o *manual do utilizador do Sistema de administração Yurway*, para obter instruções detalhadas.
- **Bomba Crono Twin ND**, que utiliza seringas (reservatórios), adaptadores para frasco para injetáveis e conjuntos de perfusão estéreis, de utilização única. Se estiver a utilizar a Crono Twin ND, consultar as *Instruções de utilização da Crono Twin ND*, para obter instruções detalhadas.

Deve ser providenciada formação adequada ao doente e ao cuidador (se aplicável) antes da utilização do Sistema de administração Yurway ou da Crono Twin ND e daí em diante, se necessário. Apenas doentes e cuidadores que receberam formação e foram considerados competentes podem utilizar as bombas de perfusão.

Uma vista geral sobre como preparar a perfusão de Onerji para administração é fornecida no folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2026/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Antes do lançamento de Onerji® em cada Estado-Membro, a Tanabe Pharma GmbH tem de chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente quanto ao conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa. O programa educacional tem como objetivos minimizar o risco de reações no local de perfusão associadas ao tratamento com Onerji®, aumentar a consciencialização e educar os doentes (e/ou os seus cuidadores) sobre as medidas que devem tomar para mitigar esse risco.

A Tanabe Pharma GmbH irá garantir que, em todos os Estados-Membros onde Onerji® é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera venham a prescrever Onerji® têm acesso a e fornecem aos seus doentes o seguinte pacote educacional que contém:

- Pacote informativo para o doente

O pacote informativo para o doente consiste de um folheto informativo para o doente, o manual do utilizador fornecido com o sistema de administração do medicamento que pormenoriza as instruções de utilização e a gestão apropriada do dispositivo de bomba de perfusão (Sistema de administração Yurway ou bomba Crono Twin ND) e um guia para o doente/cuidador.

O guia para o doente irá incluir os seguintes elementos-chave:

- Descrição das reações no local de perfusão, incluindo os sintomas, que podem ser sinais de inflamação ou infeção.
- Detalhes sobre como minimizar a preocupação de segurança em matéria de reações no local de perfusão, garantindo também que o local da perfusão subcutânea é alterado todos os dias e que há uma rotação sistemática, de modo a evitar reutilizar um local de perfusão durante, pelo menos, 2 semanas.
- Medidas a tomar no caso de um doente ter uma reação no local de perfusão.
- Referência ao folheto informativo e/ou ao manual do utilizador.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml solução para perfusão
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 60 mg de levodopa e 7,5 mg de carbidopa (sob a forma de mono-hidrato).
Cada frasco para injetáveis de 7,2 ml contém 432 mg de levodopa e 54 mg de carbidopa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: arginina, ácido ascórbico (E 300), acetilcisteína, polissorbato 80 (E 433), água para
preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
30 frascos para injetáveis
(432 mg + 54 mg)/7,2 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.
Para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no congelador -25 °C a -15 °C.

Após descongelar: não conservar acima de 25 °C. Não refrigerar ou voltar a congelar.
Data-limite: (Máximo de 45 dias. Rasurar o prazo de validade anterior.)

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2026/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onerji

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml solução para perfusão
levodopa/carbidopa
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Onerji (60 mg + 7,5 mg)/ml solução para perfusão levodopa/carbidopa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Onerji e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Onerji
3. Como utilizar Onerji
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Onerji
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções sobre como preparar a perfusão de Onerji para administração

1. O que é Onerji e para que é utilizado

Onerji contém as substâncias ativas levodopa e carbidopa, que pertencem a uma classe de medicamentos conhecida como medicamentos antiparkinsónicos.

Onerji é utilizado para tratar variações da capacidade de movimento (flutuações motoras) em adultos com doença de Parkinson avançada, quando estas não se conseguem controlar adequadamente com outros medicamentos tomados por via oral. A doença de Parkinson é uma doença progressiva do sistema nervoso que causa tremores, rigidez, movimentos lentos ou problemas em manter o equilíbrio.

Em pessoas com doença de Parkinson, as células do cérebro que produzem um mensageiro químico chamado dopamina começam a morrer, o que faz com que a quantidade de dopamina no cérebro diminua. A substância ativa de Onerji, a levodopa, aumenta a dopamina no seu organismo porque o organismo converte a levodopa em dopamina. Isto ajuda a reduzir os sintomas da doença de Parkinson. A outra substância ativa de Onerji, a carbidopa, ajuda a levodopa a atuar melhor ao impedir que esta seja destruída demasiado cedo no organismo, e assim chega mais quantidade ao cérebro. Também reduz os efeitos indesejáveis, permitindo que a levodopa seja utilizada mais eficientemente.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Onerji

Não utilize Onerji

- se tem alergia à levodopa, à carbidopa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem glaucoma de ângulo fechado, que é uma lesão no nervo do olho causada pela subida rápida da pressão dentro do olho, devido à falta de drenagem de líquido
- se toma medicamentos para tratar a depressão, chamados inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO), tais como fenelzina, tranilcipromina.
- se tem dificuldade significativa em pensar com clareza e em lembrar-se de coisas (compromisso cognitivo)
- se tem um tumor das glândulas suprarrenais (feocromocitoma)
- se tem problemas hormonais, tais como demasiado cortisol (síndrome de Cushing) ou os seus

níveis de hormonas tiroideias são demasiado altos (hipertiroidismo)
Não utilize Onerji se alguma destas situações se aplicar a si. Fale com o seu médico se não tiver a certeza.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes e enquanto estiver a utilizar Onerji se uma ou mais das seguintes situações se aplicam a si:

- teve um ataque cardíaco, vasos sanguíneos bloqueados no seu coração ou quaisquer outros problemas de coração, incluindo um batimento cardíaco irregular;
- tem glaucoma crónico de ângulo aberto, uma doença dos olhos na qual a pressão aumentada dentro do olho vai danificando gradualmente o nervo do olho. Pode necessitar de fazer controlos regulares da pressão no seu olho;
- tem uma úlcera no estômago;
- ouve, vê ou sente coisas que não existem (alucinações) e que podem causar confusão, dificuldade em dormir (insónia) e sonhos vívidos. Ou se tem pensamentos e comportamentos anormais, tais como paranoia, confusão, comportamento agressivo ou inquietação;
- tem depressão com pensamentos suicidas;
- tem desejos ou ânsias por se comportar de formas que são anormais para si ou não consegue resistir a impulsos, necessidades ou tentações de realizar determinadas atividades que podem fazer mal a si próprio ou a outros. Estes comportamentos designam-se por perturbações do controlo de impulsos e podem incluir dependência do jogo, comer ou gastar dinheiro excessivamente, um impulso sexual anormalmente elevado ou um aumento de pensamentos ou sentimentos de cariz sexual;
- sente-se tonto ou a desmaiar quando está de pé ou sentar-se devido a uma queda da tensão arterial (hipotensão ortostática);
- sente-se muito sonolento ou adormece subitamente durante atividades diárias;
- tem movimentos involuntários e incontroláveis dos membros, costas, pescoço ou queixo, ou aumento da rigidez ou lentidão dos movimentos (discinesia);
- tem fraqueza muscular, dor, dormência ou perda de sensação nos dedos ou pés (polineuropatia). O seu médico vai verificar se estes sinais e sintomas existem antes de iniciar Onerji e periodicamente, daí em diante. Informe o seu médico se já tem quaisquer doenças do sistema nervoso;
- desenvolveu alterações na pele no local onde recebeu a perfusão (gota a gota) de Onerji, Isto inclui vermelhidão, sensação de calor, inchaço ou dor sugestivos de infeção, particularmente se forem acompanhados por febre.

Não pare de utilizar Onerji, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. A paragem brusca ou a redução da sua dose de Onerji de forma rápida pode causar um problema grave, chamado hiperpirexia e confusão induzidas pela privação. Esta caracteriza-se por febre, rigidez muscular, respiração acelerada, transpiração excessiva e alterações do estado de consciência.

Durante o tratamento, recomenda-se que o seu médico peça análises regulares ao fígado, rins, função cardíaca, sangue e circulação sanguínea.

Onerji pode afetar os valores de certas análises, incluindo medições sanguíneas e urinárias.

Crianças e adolescentes

Onerji não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Onerji

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar:

- medicamentos para tratar a depressão, chamados inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO), tais como fenelzina, tranilcipromina. Não utilize Onerji enquanto estiver a utilizar estes medicamentos. Tem de parar de tomar estes medicamentos, pelo menos, duas semanas antes de

começar a utilizar Onerji.

Informe igualmente o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar:

- medicamentos para tratar a depressão, chamados antidepressivos tricíclicos, tais como trimipramina, amitriptilina
- medicamentos para tratar a doença de Parkinson, chamados:
 - inibidores seletivos da MAO-B, tais como rasagilina e selegina
 - inibidores da COMT (catecol-O-metiltransferase), tais como entacapona, opicapona, tolcapona
 - amantadina
- medicamentos para tratar a tensão arterial elevada
- medicamentos para tratar distúrbios mentais ou da ansiedade, tais como fenotiazinas, butirofenonas, risperidona
- medicamentos contra as náuseas ou vômitos – em particular, a metoclopramida
- isoniazida, um medicamento para tratar a tuberculose

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar Onerji.

Não existem dados adequados relativamente à utilização de medicamentos que contêm levodopa e carbidopa em mulheres grávidas. Contudo, estudos em animais revelaram que podem causar efeitos nocivos nos fetos. Onerji não é recomendado durante a gravidez e em mulheres que podem engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.

A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Onerji.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Onerji pode ter uma influência considerável na sua capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas/máquinas. Isto deve-se ao facto de Onerji poder fazer com que se sinta muito sonolento ou, por vezes, pode dar por si a adormecer subitamente (ataques de sono). Onerji pode baixar a sua tensão arterial, o que pode fazer com que se sinta atordoado ou tonto. Não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas até ter a certeza de como Onerji o afeta.

Não conduza, utilize ferramentas ou máquinas até estar totalmente desperto ou já não se sinta atordoado ou tonto.

Onerji contém polissorbato 80

Este medicamento contém 3 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Onerji

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Pare de utilizar medicamentos para tratar a depressão chamados inibidores não seletivos da monoamina oxidase (MAO), tais como fenelzina, tranilcipromina, pelo menos, duas semanas antes de começar a utilizar Onerji.

Antes de utilizar em casa, o doente e o seu cuidador (se aplicável) vão receber formação sobre como manipular Onerji e a bomba de administração. O doente e o seu cuidador podem utilizar bombas de perfusão apenas após terem recebido formação e serem reconhecidos como competentes. A formação deve ser repetida, caso sejam identificadas dificuldades na utilização.

Antes de utilizar Onerji, consulte as instruções de utilização da bomba de administração fornecidas na secção 7.

Se estiver a utilizar o Sistema de administração Yurway, consultar também o Manual do utilizador do Sistema de administração Yurway, para obter instruções detalhadas.

Se estiver a utilizar a Bomba Crono Twin ND, consultar também as Instruções de utilização da Crono Twin ND, para obter instruções detalhadas.

Siga sempre técnicas estéreis quando utiliza Onerji, mude de local de perfusão e utilize conjuntos de perfusão novos diariamente. Evite locais de perfusão sobre lesões cutâneas, tais como nódulos, nódosas negras, áreas com vermelhidão ou inchaço, sobre ossos, vasos sanguíneos, tatuagens ou cicatrizes.

Que quantidade de medicamento deve utilizar

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. O seu médico vai decidir qual a quantidade de Onerji que vai utilizar e ajustar outros medicamentos, conforme necessário. A dose diária de levodopa de Onerji será receitada pelo seu médico de acordo com as suas necessidades, escolhendo entre 8 regimes que variam entre 370 mg e 720 mg.

Onerji é administrado com uma dose matinal de levodopa tomada por via oral.

O seu médico poderá ajustar a dose de Onerji se estiver a tomar inibidores da COMT.

Como Onerji é administrado

Onerji é administrado na forma de uma perfusão (gota a gota) debaixo da pele (subcutaneamente) do abdómen (barriga), dos flancos (áreas nas laterais do corpo, entre as costelas inferiores e as ancas) ou da parte externa das coxas. Se necessário, também pode ser utilizada a parte de trás externa na região superior do braço.

A perfusão é administrada com uma bomba (Sistema de administração Yurway ou Crono Twin ND). Onerji é administrado continuamente através da bomba ao longo de 24 horas, para cada ciclo.

Utilize um local de perfusão diferente todos os dias e não volte a utilizar o mesmo lugar durante, pelo menos, 2 semanas. Limpe a área de perfusão com um desinfetante, tal como recomendado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Evite locais de perfusão sobre lesões cutâneas (p. ex., papos, vermelhidão ou inchaço) ou sobre ossos, vasos sanguíneos, tatuagens ou cicatrizes (ver secção 7). Coloque os tubos finos que se ligam às bombas de perfusão e que permitem que o medicamento entre no organismo (cânulas) com um intervalo de, pelo menos, 5 cm entre si e a 5 cm de distância do umbigo, no mínimo.

Caso se tenha esquecido de utilizar Onerji

Caso se tenha esquecido de utilizar Onerji, administre a sua dose normal com a bomba logo que possível.

Se parar de utilizar Onerji

Não pare de utilizar Onerji permanentemente, a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Parar Onerji subitamente pode causar um problema grave chamado hiperpirexia e confusão induzidas pela privação (ver também a secção “Advertências e precauções”).

Onerji pode ser interrompido durante curtos períodos de tempo, por exemplo, quando o doente está a tomar um duche. Se parar de utilizar Onerji durante mais de 3 horas, tome levodopa oral, segundo as instruções do seu médico, até que o tratamento com Onerji possa ser retomado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Onerji e informe o seu médico imediatamente, se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- inchaço da face, língua ou garganta, o que torna difícil engolir ou respirar, ou uma erupção na pele do tipo urticária. Estes podem ser sintomas de uma reação alérgica grave.

A frequência destes acontecimentos não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis. O seu médico vai decidir se pode continuar a utilizar Onerji.

Outros efeitos indesejáveis de Onerji

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- infeção no local de perfusão
- vermelhidão (eritema) no local de perfusão
- uma crosta seca e escura (escara) no local de perfusão
- sangue acumulado sob a pele (hematoma) no local de perfusão
- dor no local de perfusão
- um papo (nódulo) no local de perfusão
- perturbações dos movimentos (discinesia), caracterizadas por movimentos musculares involuntários
- níveis baixos de vitamina B6 no sangue

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- uma alteração da cor da pele (descoloração) no local de perfusão
- sangramento (hemorragia) no local de perfusão
- endurecimento (induração) no local de perfusão
- comichão (prurido) no local de perfusão
- reações no local de perfusão
- inchaço no local de perfusão
- bolhas (vesículas) no local de perfusão
- redução do controlo dos sintomas da doença de Parkinson, visto que o medicamento desaparece mais rapidamente (agravamento dos períodos “Off”)
- níveis baixos de vitamina B12 no sangue
- níveis baixos de folato no sangue
- ouvir, ver ou sentir coisas que não existem (alucinações)
- problemas dos nervos nas mãos ou pés, tais como fraqueza muscular, dor, dormência, perda de sensação (neuropatia periférica)
- inflamação da pele (dermatite de contacto)
- náuseas
- tonturas
- quedas
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tremores incontroláveis (tremores)
- ansiedade
- dificuldade em conciliar o sono (insónia)
- dor de cabeça
- aumento do nível de homocisteína no sangue (hiperhomocisteinemia), uma substância que ajuda na construção de proteínas no corpo

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- fraqueza (astenia)
- reações no local de perfusão (que não as acima indicadas): irritação, descamação ou destruição das camadas externas da pele e outras que resultam da fuga do medicamento
- sentir-se tonto ou a desmaiar quando está em pé ou sentar-se por causa de uma queda da tensão arterial (hipotensão ortostática)
- sensação de tato desagradável, anormal (disestesia)

- sensação anormal, tais como formigueiro, dormência, ardor ou sensação de picadas (parestesia)
- inchaço da parte inferior das pernas ou das mãos, causado por demasiado fluido (edema periférico)
- sonolência
- sonhos anormais
- dificuldade em executar movimentos (hipocinesia)
- incapacidade de mover músculos voluntariamente (acinesia)
- apetite diminuído
- espasmos musculares que não consegue controlar – que afetam os olhos, cabeça, pescoço e o corpo (distonia)
- confusão (estado confusional)
- falsas crenças (delírios)
- depressão
- desconforto
- boca seca
- sentido do paladar comprometido ou alterado (perturbação do paladar)
- reação alérgica
- erupção na pele
- dificuldade em controlar ações ou reações (perturbação do controlo dos impulsos)
- dor nos braços ou pernas (extremidades)
- inflamação dos tecidos gordos por baixo da pele (paniculite)
- sensação de desmaio (pré-síncope)
- febre
- distúrbio do sono no qual consegue representar de forma física sonhos vívidos, frequentemente desagradáveis com sons vocais e movimentos súbitos (perturbação do comportamento durante o sono)
- fraca qualidade do sono (distúrbio do sono)
- vômitos
- movimentos involuntários, juntamente com febre e outros sintomas, tais como perturbações da consciência (síndrome de discinesia e hiperpirexia)
- movimento rápido dos olhos

Desconhecida: estes efeitos indesejáveis não foram notificados com Onerji, mas são expectáveis:

- infeção urinária
- incapacidade de esvaziar a bexiga totalmente
- urina com coloração
- perdas de urina
- cancro da pele
- baixa contagem de glóbulos vermelhos (causando cansaço, fraqueza)
- muito baixa contagem de glóbulos brancos (agranulocitose)
- baixa contagem de glóbulos brancos (leucopenia)
- baixa contagem de plaquetas
- pensamentos de fazer mal a si próprio
- perda de contacto com a realidade (perturbação psicótica)
- agitação
- desorientação
- impulsos incontroláveis (síndrome de desregulação da dopamina)
- felicidade extrema ou muita energia
- impulso sexual intensificado
- medo ou suspeitas injustificados
- problemas de raciocínio, memória ou foco
- adormecer subitamente sem sinais de aviso
- febre, rigidez muscular, respiração acelerada, transpiração excessiva e alterações da consciência (síndrome neuroléptica maligna)

- perda de coordenação (marcha instável)
- pálpebra descaída, pupila retraída, sem transpiração num dos lados do rosto (síndrome de Horner)
- declínio da memória e das capacidades de raciocínio
- visão turva
- visão dupla
- pupilas dilatadas
- olhar desviado para cima ou para os lados (crise oculogírica)
- pestanejar ou contração da pálpebra incontroláveis
- palpitações
- ritmos cardíacos anormais
- tensão arterial elevada
- desmaio
- veias inflamadas com coágulos de sangue
- vagas súbitas de calor
- falta de ar
- respiração irregular
- voz rouca ou alterada
- soluços
- dor de estômago
- dificuldade em defecar
- fezes moles
- flatulência
- hemorragia nos intestinos
- feridas no revestimento do estômago
- dificuldade em engolir
- indigestão
- dor tipo queimadura na língua
- bloqueio do maxilar (não consegue abrir a boca totalmente)
- ranger de dentes
- descoloração da saliva
- demasiada saliva
- inchaço sob a pele (face, lábios)
- transpiração excessiva
- comichão na pele
- erupção na pele com pequenos pontos roxos (púrpura de Henoch-Schonlein)
- urticária
- uma alteração do cor do suor
- perda de cabelo
- espasmos musculares
- ereção prolongada e dolorosa
- cansaço extremo
- sensação geral de mal-estar
- marcha instável
- dor no peito
- aumento de peso
- perda de peso

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Onerji

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Este medicamento é conservado num congelador antes de ser dispensado a doentes ou cuidadores. O doente ou o seu cuidador vai receber Onerji apenas após ter descongelado.

Após a abertura: utilizar imediatamente. O medicamento tem de ser utilizado no prazo de 24 horas (período de perfusão).

Após descongelar, não conservar acima de 25 °C e **não refrigerar ou voltar a congelar**. Assim que forem retirados do congelador, os frascos para injetáveis por abrir podem ser conservados até 45 dias (data-limite). Não utilize este medicamento após a data-limite.

Devem ser retirados apenas 2 frascos para injetáveis de cada vez da embalagem, para a administração da dose diária. Conservar os frascos para injetáveis de Onerji restantes na embalagem de origem.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onerji

- As substâncias ativas são a levodopa e a carbidopa. Cada mililitro contém 60 mg de levodopa e 7,5 mg de carbidopa (sob a forma de mono-hidrato). Cada frasco para injetáveis de 7,2 ml contém 432 mg de levodopa e 54 mg de carbidopa (sob a forma de mono-hidrato).
- Os outros componentes são arginina, ácido ascórbico (E 300), acetilcisteína, polissorbato 80 (E 433) (ver secção 2 “Onerji contém polissorbato 80”), água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Onerji e conteúdo da embalagem

Onerji é uma solução para perfusão (perfusão) transparente, amarelada. Está disponível em frascos para injetáveis de vidro de tipo I transparente com uma rolha de borracha clorobutílica e uma cápsula de fecho de plástico de abertura fácil azul real com um selo de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 7,2 ml de solução para perfusão.

Apresentações de 30 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Tanabe Pharma GmbH
Schiessstrasse 47
40549 Duesseldorf
Alemanha

Fabricante

THE QP SERVICES GmbH
Graßdorfer Straße 53
04425 Taucha
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instruções sobre como preparar a perfusão de Onerji para administração

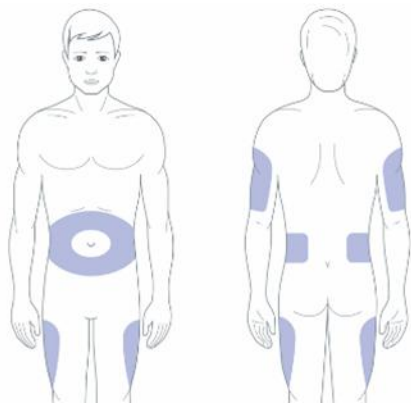
Precauções gerais ao preparar Onerji para administração

- Os frascos para injetáveis de Onerji destinam-se a uma única utilização.
- Prepare a dose diária para perfusão imediatamente antes da sua administração, para garantir que não passam mais de 25 horas entre o início da preparação e o fim da administração diária.
- Não utilizar qualquer componente que esteja danificado ou cuja embalagem esteja danificada; eliminar de forma segura e utilizar um item novo.
- Não utilizar Onerji se a cor da solução for o castanho.
- Se a solução contiver bolhas, aguardar até desaparecerem antes de prosseguir para a remoção da cápsula de fecho azul do frasco para injetáveis.
- Não utilizar os dentes para retirar a cápsula de fecho azul do frasco para injetáveis de Onerji.
- Não tocar na rolha de borracha cinzenta (septo cinzento) no topo do frasco para injetáveis de Onerji para minimizar o risco de contaminação.
- Se alguma porção de Onerji for derramada, tem de ser limpa imediatamente para evitar o contacto accidental com a pele e os olhos.
- Qualquer medicamento restante no reservatório no fim da perfusão diária deve ser eliminado.

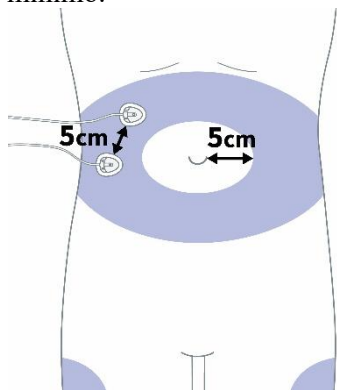
Seleção dos locais de perfusão

Onerji é administrado sob a pele:

- do abdómen
- dos flancos
- da zona externa das coxas
- da parte de trás externa da região superior do braço, se necessário



Coloque as cânulas com um intervalo de, pelo menos, 5 cm entre si e a 5 cm de **distância** do umbigo, no mínimo.



Não utilize os seguintes locais de perfusão:

- lesões da pele, tais como papos, vermelhidão, inchaço, irritações, sangramento, nódulos negros, infeções
- sobre ossos, vasos sanguíneos
- tatuagens
- cicatrizes

Mude de locais de perfusão diariamente (a cada 24 horas) e evite regressar a um local de perfusão durante, pelo menos, 2 semanas. Por isso, faça a rotação sistemática dos locais de perfusão.

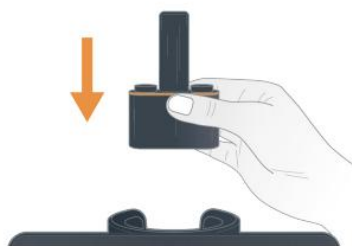
Onerji apenas pode ser utilizado com um dos seguintes sistemas de administração:

- **Sistema de administração Yurway**
- **Bomba Crono Twin ND**

Preparação da perfusão de Onerji quando utiliza o Sistema de administração Yurway

Para obter instruções detalhadas sobre como administrar Onerji com o Sistema de administração Yurway, consultar o Manual do utilizador do Sistema de administração Yurway.

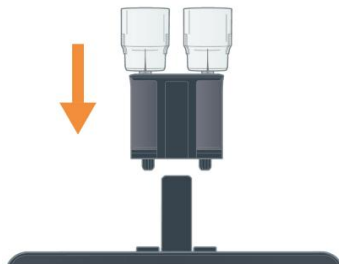
- Lave muito bem as mãos com água e sabão.
- Prepare uma área de trabalho limpa, numa superfície plana e nivelada.
- Reúna os componentes: 1 cartucho Yurway (pré-montado com 2 adaptadores para frasco para injetáveis), compressas com álcool, 2 conjuntos de perfusão, 2 frascos para injetáveis de Onerji, 2 compressas de gaze limpas
- Monte a estação de controlo Yurway, de acordo com a secção 4.3.2 do Manual do utilizador do Sistema de administração Yurway.
- Introduza a bomba no suporte da bomba.



- Introduza a bomba recarregável Yurway no suporte da bomba.
- Aguarde até a estação de controlo Yurway estabelecer a ligação com a bomba recarregável Yurway (aproximadamente 30 segundos).

Não utilize o cartucho de medicação Yurway se este tiver caído; elimine de forma segura e utilize um cartucho novo.

- Ligue o cartucho de medicação Yurway à bomba.

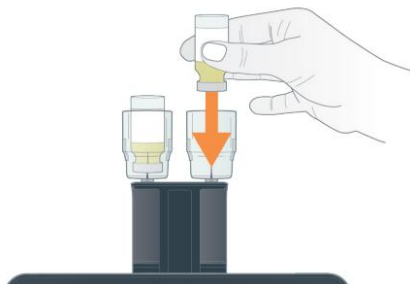


- Abra um cartucho de medicação Yurway novo e retire-o da embalagem.
- Deslize o cartucho de medicação Yurway para dentro da bomba recarregável Yurway.
- Toque em **NEXT** (SEGUINTE) no ecrã da estação de controlo Yurway para prosseguir.

- Inspeccione a solução de Onerji nos frascos para injetáveis
 - Inverta suavemente cada frasco para injetáveis de Onerji 5 vezes. Não agite para evitar a formação de bolhas.
 - A solução deve ser transparente, amarelada e isenta de partículas.



- Introduza o frasco para injetáveis no adaptador para frasco para injetáveis ligado ao cartucho (reservatórios).



- Retire a cápsula de fecho azul dos frascos para injetáveis de Onerji.
- Elimine a cápsula de fecho azul no lixo.
- Introduza os dois frascos para injetáveis de Onerji, virados para baixo, nos adaptadores para frasco para injetáveis até encaixarem com um “clique”.
- Toque em **NEXT** (SEGUINTE) no ecrã da estação de controlo Yurway para prosseguir.

- Verifique se os frascos para injetáveis estão introduzidos corretamente.



- Pressione os frascos para injetáveis de Onerji para garantir que estão totalmente introduzidos.
- Pressione o botão da estação de controlo Yurway, de acordo com a secção 4.4.3 do Manual do utilizador Yurway.

- Aguarde enquanto o cartucho de medicação Yurway se enche.



- Deixe a bomba de perfusão Yurway (bomba recarregável Yurway ligada ao cartucho de medicação Yurway) no suporte da bomba até o enchimento estar concluído. Isto demora cerca de 7 minutos.
- A estação de controlo Yurway vai mostrar o progresso do enchimento e informar quando o mesmo estiver concluído.

- Retire os adaptadores para frasco para injetáveis do cartucho de medicação Yurway.



- Desenrosque os adaptadores para frasco para injetáveis (no sentido anti-horário); poderá haver solução residual nos frascos para injetáveis de Onerji, o que é normal.
- Elimine os frascos para injetáveis usados e os adaptadores para frasco para injetáveis ligados de acordo com as exigências locais.

Consulte o Manual do utilizador do Sistema de administração Yurway quanto aos passos seguintes.

Preparação da perfusão de Onerji quando utiliza a Crono Twin ND

Para obter instruções detalhadas sobre como administrar Onerji com a Crono Twin ND, consultar o Manual do utilizador da Crono Twin ND.

- Lave muito bem as mãos com água e sabão.
- Prepare uma área de trabalho limpa, numa superfície plana e nivelada.
- Reúna os componentes: 2 seringas Luer-Lock de 10 ml CRN Crono, 2 adaptadores para frasco para injetáveis, compressas com álcool, 2 conjuntos de perfusão, 2 frascos para injetáveis de Onerji, 2 compressas de gaze limpas.
- Inspeccione a solução de Onerji nos frascos para injetáveis:
 - Inverta suavemente cada frasco para injetáveis de Onerji 5 vezes. **Não** agite para evitar a formação de bolhas.
 - A solução deve ser transparente, amarelada e isenta de partículas.



- Pegue em 2 frascos para injetáveis de Onerji e retire as cápsulas de fecho azuis.



- Ligue os adaptadores para frasco para injetáveis aos frascos para injetáveis (efetue para os 2 frascos para injetáveis).
 - Retire completamente a tampa do adaptador para frasco para injetáveis.



- Segure com firmeza no frasco para injetáveis numa superfície dura, empurre o tabuleiro do adaptador a direito contra o frasco para injetáveis até ouvir um “clique”.



- Retire o tabuleiro do adaptador para frasco para injetáveis segurando pela borda exterior, a direito do frasco para injetáveis.



- Ligue as seringas aos frascos para injetáveis.
 - Retire a seringa da embalagem.



- Enrosque a seringa no sentido horário no conector do adaptador para frasco para injetáveis.



- Retire a solução dos frascos para injetáveis.

- Inverta o frasco para injetáveis. Empurre o êmbolo até este parar.



- Segure na vertical e puxe o êmbolo para trás para retirar 6,5 ml.



- Confirme que tem, pelo menos, 6,5 ml antes de retirar o frasco para injetáveis.

- Retire os frascos para injetáveis das seringas

- Inverta o frasco para injetáveis e desenrosque no sentido anti-horário para retirar a seringa.



- Elimine os frascos para injetáveis de Onerji usados e os adaptadores para frasco para injetáveis ligados de acordo com as exigências locais.

Consulte as instruções de utilização da sua Crono Twin ND quanto aos passos seguintes.