

**Relazione Pubblica di Valutazione**

Mod. 306/14 Relazione Pubblica di Valutazione Rev. 5 Data : 18/11/2024

**CEVEDALO**

(Donepezil cloridrato/Memantina cloridrato,

compresse rivestite con film, 10mg/10mg e 10 mg/20 mg)

**ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.**

**Numero di AIC: 050641**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per CEVEDALO. In esso viene spiegato come CEVEDALO è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare CEVEDALO.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di CEVEDALO i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È CEVEDALO E A COSA SERVE?**

CEVEDALO è un medicinale contenente i principi attivi donepezil cloridrato e memantina cloridrato, ed è disponibile come:

compresse rivestite con film contenenti 10 mg di donepezil cloridrato e 10 mg di memantina cloridrato,

compresse rivestite con film contenenti 10 mg di donepezil cloridrato e 20 mg di memantina cloridrato.

CEVEDALO deve essere utilizzato solo nei pazienti adulti che stanno già assumendo donepezil e memantina contemporaneamente alle stesse dosi di CEVEDALO.

CEVEDALO si usa per trattare i sintomi della demenza in persone con diagnosi di malattia di Alzheimer da moderata a severa. I sintomi includono perdita della memoria, confusione e cambiamenti comportamentali.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO CEVEDALO?**

CEVEDALO può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti neurologo, psichiatra e geriatra.

CEVEDALO deve essere somministrato per via orale una volta al giorno. Per beneficiare del farmaco prenderlo regolarmente, ogni sera prima di dormire. CEVEDALO deve essere deglutito con un po' d'acqua. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

**3) COME FUNZIONA CEVEDALO?**

CEVEDALO, il cui codice ATC è N06DA52, contiene i principi attivi donepezil cloridrato e memantina cloridrato che appartengono alla classe dei farmaci anti demenza:

* Donepezil cloridrato agisce come inibitore dell'acetilcolinesterasi aumentando nel cervello i livelli di una sostanza (acetilcolina) coinvolta nel funzionamento della memoria, rallentando la degradazione dell'acetilcolina;
* Memantina cloridrato agisce sui recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) migliorando la trasmissione dei segnali nervosi e la memoria.

**4) COME È STATO STUDIATO CEVEDALO?**

CEVEDALO contiene due principi attivi noti ed è utilizzato come terapia di sostituzione per pazienti già trattati con i due farmaci singoli somministrati contemporaneamente alla stessa dose. Al fine di dimostrare l’efficacia e la sicurezza di CEVEDALO sono state effettuate prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto ai due medicinali di riferimento Aricept® 10 mg (donepezil cloridrato) e Ebixa® 10mg e 20 mg (memantina cloridrato). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI CEVEDALO?**

CEVEDALO è un medicinale contenente due principi attivi noti presenti in due medicinali di riferimento; pertanto, i benefici e rischi ad esso associati sono sovrapponibili a quelli dei due medicinali di riferimento.

**6) PERCHE’ CEVEDALO E’ STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso dei due medicinali di riferimento Aricept® ed Ebixa® i benefici di CEVEDALO sono superiori ai rischi individuati. La CSE ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classificazione provvisoria Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI CEVEDALO?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a CEVEDALO.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A CEVEDALO**

Il **15/01/2025** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di CEVEDALO.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con CEVEDALO si può leggere il foglio illustrativo (<https://medicinali.aifa.gov.it>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 09/04/2025.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Istituto Luso Farmaco d’Italia S.p.a. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale CEVEDALO il 15/01/2025.

CEVEDALO può essere ottenuto solo su prescrizione da parte di centri ospedalieri o di specialisti neurologo, psichiatra e geriatra.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10b della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

CEVEDALO è un medicinale contenente in associazione due principi attivi, donepezil cloridrato e memantina cloridrato e presenti nei medicinali di riferimento Aricept® 10 mg (Donepezil cloridrato) ed Ebixa® 10mg e 20 mg (memantina cloridrato), autorizzati in Italia da più di 8 anni.

CEVEDALO, il cui codice ATC è N06DA52, contiene i principi attivi donepezil cloridrato e memantina cloridrato che appartengono alla classe dei farmaci anti demenza. Questi due componenti agiscono sui sistemi dei neurotrasmettitori colinergici e glutammatergici, entrambi legati ai sintomi clinici della malattia di Alzheimer.

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello.

La memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. La memantina modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono causare una disfunzione neuronale.

CEVEDALO è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer da moderata a severa in pazienti adulti già adeguatamente controllati con donepezil e memantina somministrati contemporaneamente alle stesse dosi dell'associazione.

CEVEDALO contiene due principi attivi noti ed è utilizzato come terapia di sostituzione per pazienti già trattati con i due farmaci singoli somministrati contemporaneamente alla stessa dose. Al fine di dimostrare l’efficacia e la sicurezza di CEVEDALO sono state effettuate prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto ai due medicinali di riferimento Aricept® (Donepezil cloridrato) e Ebixa® (memantina cloridrato). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP).

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto CEVEDALO contiene due principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO: DONEPEZIL CLORIDRATO**

Denominazione chimica: (2RS)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1- one hydrochloride monohydrate

Struttura:



Formula molecolare: C24H30ClNO3, H2O

Peso molecolare:434.00 g/mol

CAS: [884740-09-04]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca.

Solubilità: solubile in acqua, molto solubile in metanolo e in cloruro di metilene, poco solubile in etanolo

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for the Quality of Medicines* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito in 36 mesi, quando il principio attivo è conservato a temperatura non superiore a 25°C ed è confezionato in doppio sacco di polietilene con sacco esterno in alluminio, tutto all’interno di un fusto in polietilene.

**II.2 PRINCIPIO ATTIVO: MEMANTINA CLORIDRATO**

Denominazione chimico: 3,5-dimethyl-1-aminoadamantanane hydrochloride

Struttura:

Formula molecolare: C12H21N HCl

Peso molecolare: 215.76 g/mol

CAS: [41100-52-1]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in metanolo ed etanolo, solubile in acqua e in cloroformio, praticamente insolubile in acetone.

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi. I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da un sacco poliaccoppiato PET/Al/PET/LDPE.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

CEVEDALO è disponibile come:

compresse rivestite con film contenenti 10 mg di donepezil cloridrato e 10 mg di memantina cloridrato (10 mg/10 mg);

compresse rivestite con film contenenti 10 mg di donepezil cloridrato e 20 mg di memantina cloridrato (10 mg/20 mg).

Per le compresse rivestite con film 10 mg/10 mg gli eccipienti sono:

cellulosa microcristallina (101), amido di mais, idrossipropilcellulosa (~95000Da), sodio croscarmelloso, stearato di magnesio, Opadry® II 85F20694 blu per il rivestimento [miscela composta da: alcol polivinilico parzialmente idrolizzato, biossido di titanio (E171), macrogol (4000), talco, indigotina (E132)].

Per le compresse rivestite con film 10 mg/20 mg gli eccipienti sono:

mannitolo, cellulosa microcristallina (101), amido di mais, idrossipropilcellulosa (~95000Da), sodio croscarmelloso, stearato di magnesio., Opadry® II 85F18422 bianco per il rivestimento [miscela composta da alcol polivinilico parzialmente idrolizzato, biossido di titanio (E171), macrogol (4000), talco, indigotina (E132)].

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione per alcuni componenti della miscela Opadry® II 85F20694 blu, per la quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto ai medicinali di riferimento Aricept® ed Ebixa®. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per i diversi dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

CEVEDALO è confezionato in blister di PVC / PE EVOH PE / PCTFE / alluminio in astuccio di cartone.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di quattro anni senza nessuna condizione particolare di conservazione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di CEVEDALO è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico CEVEDALO è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati presentati nuovi studi non clinici, in quanto CEVEDALO contiene principi attivi noti presenti nei medicinali di riferimento: questo approccio è accettabile poiché i medicinali di riferimento Aricept® 10 mg (donepezil cloridrato) e Ebixa® 10mg e 20 mg (memantina cloridrato), sono autorizzati in Italia da oltre 10 anni.

Pertanto dal punto di vista non clinico CEVEDALO è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

CEVEDALO è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer da moderata a severa in pazienti adulti già adeguatamente controllati con donepezil e memantina somministrati contemporaneamente alle stesse dosi dell'associazione.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://medicinali.aifa.gov.it>).

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di CEVEDALO è ben conosciuta. CEVEDALO contiene principi attivi noti e presenti nei due medicinali di riferimento Aricept® 10 mg (donepezil cloridrato) e Ebixa® 10mg e 20 mg (memantina cloridrato), autorizzati in Italia da più di 8 anni.

A supporto della domanda sono stati forniti due studi di bioequivalenza, uno studio di letteratura di *Drug Drug Interaction*, e a supporto dell’indicazione terapeutica richiesta (terapia di sostituzione) sono stati presentati e discussi dati di letteratura relativi all’efficacia di donepezil e memantina in monoterapia e in associazione nel trattamento della malattia di Alzehimer moderata-severa.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di CEVEDALO e quelli dei medicinali di riferimento Aricept® 10 mg (donepezil cloridrato) e Ebixa® 10 mg e 20 mg (memantina cloridrato).

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Donepezil (studio dosaggio 10 mg / 20 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 452568.47 | 445109.14 | 101.68 | **98.61 - 104.84** |
| **Cmax** | 21323.39 | 21124.04 | 100.94 | **91.83 - 110.96** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Memantina (studio dosaggio 10 mg / 20 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1237658.37 | 1191020.71 | 103.92 | **101.61 - 106.27** |
| **Cmax** | 32186.85 | 31742.16 | 101.40 | **96.40 - 106.66** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Donepezil (studio dosaggio 10 mg / 10 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 440801.66 | 455614.59 | 96.75 | **94.38 - 99.18** |
| **Cmax** | 20799.73 | 23282.08 | 89.34 | **82.77 - 96.43** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Memantina (studio dosaggio 10 mg / 10 mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 587323.39 | 585240.41 | 100.36 | **98.56 - 102.19** |
| **Cmax** | 14554.75 | 14762.72 | 98.59 | **94.74 - 102.60** |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

L’efficacia e la sicurezza dei principi attivi di CEVEDALO per l’indicazione terapeutica di sostituzione proposta sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti nuovi studi clinici.

Il richiedente l’AIC ha presentato i dati clinici da letteratura relativi ai principi attivi contenuti in CEVEDALO, in monoterapia e in associazione, nel trattamento della malattia di Alzehimer moderata-severa. Gli articoli di letteratura presentati sono relativi a trial clinici, studi osservazionali e metanalisi. Oltre ai dati di letteratura sono state presentate diverse raccomandazioni e linee guida nazionali ed internazionali che raccomandano l’utilizzo della terapia combinata nella malattia di Alzehimer moderata-severa.

Pertanto dal punto di vista clinico CEVEDALO è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio per l’utilizzo come terapia sostitutiva per il trattamento sintomatico della

malattia di Alzheimer da moderata a severa in pazienti adulti già adeguatamente controllati con donepezil e memantina somministrati contemporaneamente alle stesse dosi dell'associazione.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di CEVEDALO.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Nessuno |
| Rischi importanti potenziali | Nessuno |
| Informazioni mancanti | Nessuna |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

Per maggiori dettagli circa le attività di farmacovigilanza previste per CEVEDALO si può consultare il “Summary RMP” allegato.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di CEVEDALO sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di CEVEDALO è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di CEVEDALO è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio di CEVEDALO è considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le vigenti linee guida e raccomandazioni italiane ed europee.

Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://medicinali.aifa.gov.it>).