

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEVEDALO 10 mg/10 mg compresse rivestite con film

CEVEDALO 10 mg/20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CEVEDALO 10 mg/10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di donepezil cloridrato (equivalenti a 10,43 mg di donepezil cloridrato monoidrato ed a 9,12 mg di donepezil) e 10 mg di memantina cloridrato (equivalenti a 8,31 mg di memantina).

CEVEDALO 10 mg/20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di donepezil cloridrato (equivalenti a 10,43 mg di donepezil cloridrato monoidrato ed a 9,12 mg di donepezil) e 20 mg di memantina cloridrato (equivalenti a 16,62 mg di memantina).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Cevedalo, 10 mg / 10 mg, compresse rivestite con film: compresse rivestite con film blu, rotonde e convesse, con diametro di 9,0 mm \pm 0,2 mm.

Cevedalo, 10 mg / 20 mg, compresse rivestite con film: compresse rivestite con film da bianche a biancastre, rotonde e convesse, con diametro di 9,0 mm \pm 0,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

CEVEDALO non è indicato per la terapia iniziale.

Prima di passare all'associazione a dose fissa, i pazienti devono essere controllati con dosaggi stabili di donepezil e memantina assunti contemporaneamente.

Il dosaggio dell'associazione deve basarsi sul dosaggio dei singoli componenti assunti dal paziente al momento del passaggio alla terapia con l'associazione.

Se è necessario un cambiamento di posologia, la titolazione deve essere effettuata con i singoli componenti.

La dose raccomandata di CEVEDALO è una di una compressa al giorno.

La dose massima giornaliera raccomandata è di 10 mg di donepezil e 20 mg di memantina.

Il trattamento deve essere supervisionato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Alzheimer. La terapia deve essere iniziata solo se una persona che assiste il paziente si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del medicinale al paziente stesso.

La terapia di mantenimento può continuare fino a quando esiste un beneficio terapeutico per i pazienti. Pertanto, il beneficio clinico e la tolleranza del paziente al trattamento devono essere rivalutati regolarmente secondo le linee guida cliniche aggiornate. Se l'evidenza di un effetto terapeutico non è più presente o se il paziente non tollera il medicinale deve essere considerata l'interruzione del trattamento. Dopo l'interruzione della terapia si osserva una riduzione graduale degli effetti benefici di donepezil.

Anziano

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Compromissione renale

Nei pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa (clearance della creatinina 50–80 ml/min) non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30–49 ml/min) la dose giornaliera di memantina deve essere di 10 mg al giorno. Se ben tollerata dopo almeno 7 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 20 mg di memantina/die utilizzando i singoli componenti con il seguente schema: 15 mg al giorno per 7 giorni seguiti da 20 mg al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 5–29 ml/min) la dose giornaliera di memantina deve essere di 10 mg al giorno.

CEVEDALO 10 mg/10 mg è indicato solo per pazienti con compromissione renale da moderata a grave precedentemente stabilizzati con i singoli componenti assunti rispettivamente al dosaggio di 10 mg nello stesso momento.

Compromissione epatica

A causa di un possibile aumento dell'esposizione di donepezil in caso di compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2), l'aumento della dose deve essere effettuato secondo la tollerabilità individuale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di memantina.

Non sono disponibili dati sull'uso di donepezil e memantina in pazienti con compromissione epatica grave. La somministrazione di donepezil e memantina in pazienti con compromissione epatica grave non è raccomandata.

Popolazione pediatrica

CEVEDALO non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

Modo di somministrazione

CEVEDALO deve essere assunto per via orale, la sera, subito prima di andare a dormire.

In caso di disturbi del sonno, tra cui sogni anomali, incubi o insonnia (vedere paragrafo 4.8), può essere presa in considerazione l'assunzione di CEVEDALO al mattino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a donepezil, memantina, derivati della piperidina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A CEVEDALO sono applicabili le avvertenze speciali e le precauzioni relative a donepezil e memantina.

Anestesia

E' probabile che donepezil, come inibitore della colinesterasi, aumenti il rilassamento muscolare succinilcolino-simile durante l'anestesia.

Patologie cardiovascolari

A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (per esempio bradicardia). Il potenziale di questo effetto può essere particolarmente importante per i pazienti con "sindrome del nodo del seno" o altre anomalie della conduzione cardiaca sopraventricolare, come il blocco seno-atriale o atrio-ventricolare. Sono stati segnalati casi di sincope e convulsioni. Nella valutazione di tali pazienti bisogna considerare l'insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali.

Nella maggior parte degli studi clinici con memantina sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico recente, scompenso cardiaco congestizio (NYHA III-IV) o ipertensione non controllata. Di conseguenza sono disponibili solo dati limitati e i pazienti con queste condizioni devono essere strettamente monitorati.

Ci sono state segnalazioni post-marketing di prolungamento dell'intervallo QTc e torsione di punta (vedere paragrafi 4.5 e 4.8) dovute a donepezil. Si consiglia cautela nei pazienti con storia preesistente o familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, nei pazienti trattati con farmaci che influenzano l'intervallo QTc o in pazienti con cardiopatia preesistente rilevante (per es. scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico recente, bradiaritmie) o disturbi elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesiemia). Può essere necessario il monitoraggio clinico (ECG).

Patologie gastrointestinali

I pazienti ad aumentato rischio di sviluppare ulcere, per esempio quelli con una storia di ulcera o quelli che assumono contemporaneamente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per i sintomi. Gli studi clinici con donepezil non hanno tuttavia mostrato alcun aumento, rispetto al placebo, dell'incidenza di ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale.

Apparato urogenitale

Sebbene non osservato negli studi clinici con donepezil, i colinomimetici possono causare ostruzione al deflusso dalla vescica.

Patologie neurologiche

Convulsioni: Si ritiene che i colinomimetici come il donepezil abbiano una certa potenzialità di causare convulsioni generalizzate. Tuttavia la convulsione può anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I colinomimetici possono avere il potenziale di esacerbare o indurre sintomi extrapiramidali.

Epilessia: si raccomanda cautela nei pazienti con epilessia, storia precedente di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per epilessia dovuta a memantina.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

La SNM, una condizione potenzialmente letale caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza ed elevati livelli sierici di creatinfosfochinasi, è stata riportata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare in pazienti che assumevano contemporaneamente antipsicotici. Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o presenta febbre alta inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, il trattamento deve essere interrotto.

Uso concomitante di N-metil-D-aspartato (NMDA)-antagonisti

L'uso concomitante di antagonisti NMDA come amantadina, ketamina o destrometorfano deve essere evitato. Questi composti agiscono sullo stesso sistema recettoriale della memantina e pertanto le reazioni avverse (principalmente correlate al sistema nervoso centrale (SNC)) possono essere più frequenti o più pronunciate (vedere anche paragrafo 4.5).

Patologie polmonari

A causa delle loro azioni colinomimetiche, gli inibitori della colinesterasi devono essere prescritti con prudenza ai pazienti con una storia di asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva. La somministrazione concomitante di donepezil e altri inibitori dell'acetilcolinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

Insufficienza epatica severa

Non vi sono dati relativi ai pazienti con compromissione epatica severa.

Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare riguardanti donepezil

Sono stati condotti tre studi clinici della durata di 6 mesi studiando individui che soddisfacevano i criteri NINDS-AIREN per la demenza vascolare (VaD) probabile o possibile. I criteri NINDS-AIREN sono progettati per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta esclusivamente a cause vascolari e per escludere i pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio i tassi di mortalità sono stati 2/198 (1,0%) con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) con placebo. Nel secondo studio i tassi di mortalità sono stati 4/208 (1,9%) con donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) con placebo. Nel terzo studio i tassi di mortalità sono stati 11/648 (1,7%) con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) con placebo. Il tasso di mortalità per i tre studi VaD combinati nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) è stato numericamente superiore rispetto al gruppo placebo (1,1%), tuttavia, questa differenza non era statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti che assumevano donepezil cloridrato o placebo sembra derivare da varie cause vascolari correlate, che possono essere prevedibili in questa popolazione anziana con malattia vascolare sottostante. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari gravi non fatali e fatali non ha mostrato alcuna differenza nel tasso di insorgenza nel gruppo trattato con donepezil cloridrato rispetto al placebo.

Negli studi aggregati sulla malattia di Alzheimer (n = 4146), e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati raggruppati con altri studi sulla demenza, comprendenti studi sulla demenza vascolare (totale n = 6888), il tasso di mortalità nei gruppi placebo ha superato numericamente quello nei gruppi con donepezil cloridrato.

Fattori che possono aumentare il pH urinario

Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine possono richiedere un attento monitoraggio del paziente, poiché il tasso di eliminazione della memantina può risultare ridotto (vedere paragrafo 5.2 "Eliminazione"). Questi fattori includono cambiamenti drastici nella dieta, ad esempio da una dieta carnivora ad una vegetariana, o una massiccia ingestione di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti. Inoltre il pH delle urine può aumentare a causa di stati di acidosi tubulare renale (RTA) o di gravi infezioni del tratto urinario con batteri *Proteus*.

Eccipienti

CEVEDALO contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni correlate all'associazione a dose fissa

Nessuna interazione rilevante *principio attivo-principio attivo* tra memantina e donepezil è stata osservata in studi di farmacocinetica (PK) a dosi multiple in soggetti giovani sani.

Con questo medicinale può verificarsi qualsiasi interazione che possa comparire individualmente con donepezil e memantina.

Interazioni con donepezil

Per donepezil sono stati riferiti casi di prolungamento dell'intervallo QTc e torsione di punta. Si consiglia cautela quando donepezil viene usato in associazione con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, e può essere necessario un monitoraggio clinico (ECG). Ecco alcuni esempi: Antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina)

Antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo)
Alcuni antidepressivi (ad es. citalopram, escitalopram, amitriptilina)
Altri antipsicotici (ad es. derivati fenotiazinici, sertindolo, pimozide, ziprasidone)
Alcuni antibiotici (ad es. claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina)

A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo d'azione di donepezil possono verificarsi le seguenti interazioni:

- Donepezil e/o uno qualsiasi dei suoi metaboliti non inibiscono il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina nell'uomo.
- Il metabolismo di donepezil non è influenzato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina.
- Studi *in vitro* hanno dimostrato che gli isoenzimi del citocromo P450 3A4 e, in misura minore, 2D6 sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* mostrano che ketoconazolo e chinidina, inibitori rispettivamente del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo di donepezil. Dunque questi e altri inibitori del CYP3A4, come itraconazolo ed eritromicina, e inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, potrebbero inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio su volontari sani, il ketoconazolo ha aumentato le concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%.
- Gli induttori enzimatici, come rifampicina, fenitoina, carbamazepina e alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Poiché l'entità di un effetto inibitore o induttore non è nota, tali combinazioni di farmaci devono essere usate con cautela.
- Donepezil ha il potenziale per interferire con i farmaci che hanno attività anticolinergica. Esiste anche il potenziale per l'attività sinergica con trattamento concomitante che coinvolge farmaci come succinilcolina, altri agenti bloccanti neuromuscolari o agonisti colinergici o agenti beta-bloccanti che hanno effetti sulla conduzione cardiaca.

Interazioni con memantina

A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo d'azione della memantina possono verificarsi le seguenti interazioni:

- La modalità d'azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici, e anticolinergici possono essere potenziati dal trattamento concomitante con NMDA-antagonisti come memantina. Gli effetti dei barbiturici e dei neurolettici possono risultare ridotti. La somministrazione concomitante di memantina con gli agenti antispastici, dantrolene o baclofen, può modificare i loro effetti e può essere necessario un aggiustamento della dose.
- L'uso concomitante di memantina e amantadina deve essere evitato, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i composti sono antagonisti NMDA chimicamente correlati. Lo stesso può essere vero per ketamina e destrometorfano (vedere anche paragrafo 4.4). C'è un caso clinico pubblicato su un possibile rischio anche per la combinazione di memantina e fenitoina.
- Anche altri principi attivi come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinino e nicotina che utilizzano lo stesso sistema di trasporto cationico renale dell'amantadina possono eventualmente interagire con memantina, con un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici.
- Esiste la possibilità di una riduzione del livello sierico di idroclorotiazide (HCT) quando memantina è co-somministrata con HCT o in qualsiasi combinazione con HCT.
- Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi isolati con aumenti del rapporto internazionale normalizzato (INR) in pazienti trattati in concomitanza con warfarin. Sebbene non sia stato stabilito alcun rapporto di causalità, è consigliabile un attento monitoraggio del tempo di protrombina o dell'INR per i pazienti trattati in concomitanza con anticoagulanti orali.

In studi di farmacocinetica (PK) a dose singola in soggetti giovani sani non è stata osservata alcuna interazione rilevante *principio attivo-principio attivo* tra memantina e gliburide/metformina.

In uno studio clinico su soggetti giovani sani non è stato osservato alcun effetto rilevante della memantina sulla farmacocinetica della galantamina.

La memantina non ha inibito *in vitro* il CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la monoossigenasi contenente flavina, l'epossido idrolasi o la solfatazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di donepezil e/o memantina in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Per quanto riguarda il donepezil, gli studi su animali non hanno mostrato effetti teratogeni, ma tossicità perinatale e postnatale (vedere paragrafo 5.3). Per quanto riguarda la memantina, gli studi su animali indicano una potenziale riduzione della crescita intrauterina a livelli di esposizione identici o leggermente superiori a quelli dell'esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

CEVEDALO non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Il donepezil viene escreto nel latte dei ratti. Non è noto se donepezil sia escreto nel latte materno umano e non ci sono studi sulle donne che allattano. Non è noto se la memantina venga escreta nel latte materno umano, ma, tenendo conto della lipofilia della sostanza, probabilmente ciò si verifica. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con CEVEDALO.

Fertilità

In studi non clinici sulla fertilità maschile e femminile non sono stati osservati effetti avversi della memantina.

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

Sia il donepezil che la memantina influenzano, in modo da lieve a moderato, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, quindi i pazienti ambulatoriali devono essere avvertiti di prestare particolare attenzione.

Di solito la malattia di Alzheimer da moderata a severa compromette la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Inoltre donepezil può indurre stanchezza, capogiri e crampi muscolari, soprattutto quando si inizia o si aumenta la dose.

Il medico curante deve valutare regolarmente la capacità dei pazienti di continuare a guidare veicoli o di utilizzare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più comuni con donepezil sono diarrea, crampi muscolari, stanchezza, nausea, vomito e insonnia.

In studi clinici sulla demenza da lieve a severa, che hanno coinvolto 1.784 pazienti trattati con memantina e 1.595 pazienti trattati con placebo, il tasso complessivo di incidenza delle reazioni avverse con memantina non differiva da quelle con placebo; le reazioni avverse sono state generalmente di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse più frequenti con un'incidenza maggiore nel gruppo memantina rispetto al gruppo placebo sono state capogiri (rispettivamente 6,3% vs 5,6%), cefalea (5,2% vs 3,9%), stipsi (4,6% vs 2,6%), sonnolenza (3,4% vs 2,2%) e ipertensione (4,1% vs 2,8%).

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Nella tabella che segue sono riportati gli effetti indesiderati osservati durante l'uso dei principi attivi separatamente, classificati per sistemi ed organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $1/100$), raro (da \geq

1/10.000 a 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) e non noto (non può essere definito in base ai dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	
Comune	Raffreddore comune ^d
Non comune	Infezioni fungine ^m
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità al farmaco ^m
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Anoressia ^d
Disturbi psichiatrici	
Comune	Allucinazioni ^{d+1,m+2} , agitazione ^{d+1} , comportamento aggressivo ^{d+1} , sogni anormali, incubi ^{d+1} , sonnolenza ^m
Non comune	Confusione ^m
Non noto	Reazioni psicotiche ^{m+3} , libido aumentata ^d , ipersessualità ^d .
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea ^{d,m}
Comune	Capogiri ^{d,m} , sincope ^{d+4} , insonnia ^d , disturbo dell'equilibrio ^m
Non comune	Crisi convulsive ^{d+4,m} , andatura anormale ^m
Raro	Sintomi extrapiramidali ^d
Molto raro	Sindrome neurolettica maligna ^d
Non noto	Pleurotono (sindrome di Pisa) ^d
Patologie cardiache	
Non comune	Bradycardia ^d , insufficienza cardiaca ^m
Raro	Blocco senoatriale/blocco atrio-ventricolare ^d
Non noto	Tachicardia ventricolare polimorfa inclusa orsione di punta; QT dell'elettrocardiogramma prolungato ^d
Patologie vascolari	
Comune	Ipertensione ^m
Non comune	Trombosi venosa/Tromboembolia ^m
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea ^m
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Diarrea ^d , nausea ^d
Comune	Vomito ^{d,m} , disturbi addominali ^d , stipsi ^m
Non comune	Emorragia gastrointestinale ^d , ulcere gastriche e duodenali ^d , ipersecrezione salivare ^d
Non noto	Pancreatite ^{m+3}
Patologie epatobiliari	
Raro	Disfunzione epatica inclusa epatite ^{d+5,m}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea ^d , prurito ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Crampi muscolari ^d
Molto raro	Rabdomiolisi ^{d+6}
Patologie renali e urinarie	
Comune	Incontinenza urinaria ^d
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Stanchezza ^{d,m} , dolore ^d
Esami diagnostici	
Comune	Test di funzionalità epatica elevato ^m
Non comune	Lieve aumento della concentrazione sierica di creatin chinasi muscolare ^d

Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Comune	Infortuni, comprese le cadute ^d

^d Reazione avversa osservata con la monoterapia con donepezil.

^m Reazione avversa osservata con la monoterapia con memantina.

¹ I casi di allucinazioni, sogni anormali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

² Le allucinazioni sono state osservate principalmente in pazienti con malattia di Alzheimer di grado severo.

³ Casi isolati riportati durante l'esperienza post-marketing.

⁴ Nella valutazione dei pazienti per sincope o convulsioni bisogna considerare la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

⁵ In caso di disfunzione epatica idiopatica deve essere considerata la sospensione del trattamento con donepezil.

⁶ È stato riferito che la rabdomiolisi si verifica indipendentemente dalla sindrome neurolettica maligna e in stretta associazione temporale con l'inizio o l'aumento della dose di donepezil.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio.

Nell'esperienza post-marketing questi eventi sono stati riportati in pazienti trattati con memantina.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio simultaneo di donepezil e memantina nell'uomo.

Sintomi

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di donepezil cloridrato a topi e ratti è stata stimata una dose letale mediana rispettivamente pari a 45 mg/kg e 32 mg/kg; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, pari a 10 mg/die. Nel corso di studi clinici condotti sugli animali sono stati osservati i segni di una stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, deambulazione vacillante, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione muscolare e abbassamento della temperatura corporea. Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. Esiste la possibilità di un aumento della debolezza muscolare che, in presenza di un coinvolgimento della muscolatura respiratoria, può esitare nel decesso del paziente.

Sovradosaggi relativamente elevati (rispettivamente 200 mg e 105 mg di memantina/die per 3 giorni) sono stati associati o solo a sintomi di stanchezza, debolezza e/o diarrea o a nessun sintomo. Nei casi di sovradosaggio con dose inferiori a 140 mg o a dose sconosciuta, i pazienti hanno manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale (confusione, assopimento, sonnolenza, vertigini, agitazione, aggressività, allucinazioni e disturbi dell'andatura) e/o di origine gastrointestinale (vomito e diarrea).

Nel caso più estremo di sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto all'assunzione orale di un totale di 2.000 mg di memantina con effetti sul sistema nervoso centrale (coma per 10 giorni e successivamente diplopia e agitazione). Il paziente ha ricevuto un trattamento sintomatico e plasmaferesi. Il paziente si è ripreso senza esiti permanenti.

Anche in un altro caso di elevato sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto e si è ripreso. Il paziente aveva ricevuto 400 mg di memantina per via orale. Il paziente ha manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale, quali irrequietezza, psicosi, allucinazioni visive, proconvulsività, sonnolenza, stupore e perdita di coscienza.

Trattamento

Come in ogni caso di sovradosaggio, devono essere adottate le appropriate misure di supporto e il trattamento deve essere sintomatico.

Come antidoto per il sovradosaggio di donepezil possono essere usati anticolinergici terziari come l'atropina. Si raccomanda l'atropina solfato per via endovenosa titolata ad effetto: una dose iniziale da 1,0 a 2,0 mg IV con dosi successive basate sulla risposta clinica. Risposte atipiche della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca sono state segnalate con altri colinomimetici quando co-somministrati con anticolinergici quaternari come il glicopirrolato. Non è noto se donepezil e/o i suoi metaboliti possano essere eliminati mediante dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

Per quanto riguarda il sovradosaggio di memantina, non esiste un antidoto specifico per l'intossicazione o il sovradosaggio. Devono essere utilizzate, quando appropriate, le procedure cliniche standard di rimozione del principio attivo, quali, ad esempio, lavanda gastrica, medicinali a base di carbone attivo (interruzione del potenziale ricircolo entero-epatico), acidificazione delle urine, diuresi forzata.

In caso di segni e sintomi di sovrastimolazione generale del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere preso in considerazione un attento trattamento clinico sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici; Farmaci antidemenza, codice ATC: N06DA52

Meccanismo d'azione

CEVEDALO contiene due principi attivi: donepezil e memantina. Questi due componenti agiscono sui sistemi dei neurotrasmettitori colinergici e glutammatergici, entrambi legati ai sintomi clinici della malattia di Alzheimer. L'effetto combinato e additivo di questi due principi attivi determina un miglioramento dei sintomi nei pazienti con malattia di Alzheimer rispetto al solo donepezil.

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Nell'inibire questo enzima *in vitro*, Donepezil cloridrato è oltre 1000 volte più potente della butirrilcolinesterasi, un enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

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.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con demenza di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di singole dosi giornaliere di 5 mg o 10 mg di donepezil ha determinato un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo steady state (misurata nelle membrane degli eritrociti) rispettivamente pari al 63,6% e al 77,3%, quando rilevate dopo la somministrazione del farmaco. L'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di donepezil ha dimostrato di essere correlata alle variazioni registrate nell'ADAS-cog, una scala di sensibilità adottata per valutare aspetti specifici della funzione cognitiva. Le potenzialità di donepezil di modificare il decorso della patologia neurologica sottostante non sono state studiate. Pertanto, non è possibile affermare che il donepezil possa avere un effetto sulla progressione della malattia.

Efficacia clinica e sicurezza

Donepezil

L'efficacia del trattamento della demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente severa con donepezil è stata studiata in quattro studi controllati con placebo, 2 studi della durata di 6 mesi e 2 studi della durata di 1 anno.

Nello studio clinico di 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil, è stata effettuata un'analisi utilizzando una combinazione di tre criteri di efficacia: l'ADAS-Cog (una misura delle prestazioni cognitive), l'impressione clinica del cambiamento basata sull'intervista con l'input del caregiver (CIBIC - una misura della funzione globale) e la sottoscala delle attività della vita quotidiana della scala di valutazione della demenza clinica (una misura delle capacità nelle attività quotidiane in comunità, di casa e hobby, di cura della persona).

I pazienti che hanno soddisfatto i criteri elencati di seguito sono stati considerati *responder* al trattamento.

Risposta = Miglioramento dell'ADAS-Cog di almeno 4 punti
 Nessun deterioramento di CIBIC +
 Nessuna alterazione della Sottoscala Attività della vita quotidiana della Scala di valutazione demenza clinica

	% Risposta	
	Insieme di tutti i pazienti randomizzati n=365	Popolazione valutabile n=352
Gruppo placebo	10%	10%
Gruppo compresse di Donepezil 5 mg	18%*	18%*
Gruppo compresse di Donepezil 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0.01

Donepezil ha prodotto un aumento statisticamente significativo dose-dipendente della percentuale di pazienti che sono stati giudicati responder al trattamento.

Memantina

Uno studio in monoterapia in una popolazione di pazienti affetti da malattia di Alzheimer da moderata a severa (punteggio totale del test Mini Mental State Evaluation (MMSE) al basale compreso fra 3 e 14) ha incluso un totale di 252 pazienti ambulatoriali. Lo studio ha mostrato effetti benefici del trattamento con memantina rispetto al placebo a 6 mesi (analisi dei casi osservati con Scala di valutazione clinica del paziente da parte del medico (CIBIC-plus): p = 0,025; Studio cooperativo sulla malattia di Alzheimer – valutazione delle attività della vita quotidiana (ADCS-ADLsev): p = 0,003; Scala di valutazione per la demenza severa (SIB): p = 0,002).

Uno studio in monoterapia di memantina nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale del test Mini Mental State Evaluation (MMSE) al basale compreso fra 10 e 22) ha incluso 403 pazienti. I pazienti trattati con memantina hanno mostrato una migliore efficacia statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo sugli endpoint primari: Scala per la valutazione cognitiva della malattia di Alzheimer (ADAS-cog) (p = 0,003) e CIBIC-plus (p = 0,004) alla 24° settimana (ultima osservazione portata a termine (LOCF)).

In un altro studio in monoterapia sulla malattia di Alzheimer da lieve a moderata sono stati randomizzati 470 pazienti (punteggi totali MMSE al basale di 11-23). Nell'analisi primaria definita in modo prospettico la significatività statistica dell'endpoint primario di efficacia alla 24° settimana non è stata raggiunta.

Una metanalisi di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a severa (punteggi totali MMSE <20) relativa a sei studi di fase III, controllati con placebo, della durata di 6 mesi (comprendenti studi in monoterapia e studi su pazienti trattati con una dose stabile di inibitori dell'acetilcolinesterasi) ha mostrato che esisteva un effetto statisticamente significativo a favore del trattamento con memantina per i domini cognitivo, globale e funzionale. Quando sono stati analizzati pazienti con peggioramento concomitante in tutti e tre i domini, i risultati hanno mostrato un effetto statisticamente significativo

della memantina nel prevenire il peggioramento, poiché il doppio dei pazienti trattati con placebo ha mostrato un peggioramento in tutti e tre i domini (21% vs. 11%, $p < 0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con memantina.

Uso combinato di donepezil e memantina

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 404 pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a severa (punteggi totali del test MMSE al basale di 5 - 14), i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere memantina (dose iniziale 5 mg/die, aumentata a 20 mg/die) oppure placebo su dosi stabili di donepezil per lo più di 10 mg/die. Dopo 24 settimane la variazione dei punteggi medi totali (SE) ha favorito il trattamento combinato donepezil-memantina rispetto al trattamento con donepezil più placebo per SIB (intervallo di punteggio possibile 0-100), rispettivamente 0,9 (0,67) vs -2,5 (0,69) ($p < 0,001$); ADCS-ADL19 (intervallo di punteggio possibile 0-54), rispettivamente -2.0 (0.50) vs -3.4 (0.51) ($p = 0,03$); e CIBIC-Plus (intervallo di punteggio possibile 1-7), rispettivamente 4,41 (0,074) vs 4,66 (0,075) ($p = 0,03$). Tutte le altre misurazioni secondarie (Neuropsychiatric Inventory, e la Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients (BGP Care Dependency Subscale) hanno mostrato benefici significativi del trattamento con memantina. Tutti i risultati sono stati calcolati utilizzando il metodo LOCF (ultima osservazione portata a termine). Le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi relativi a memantina vs placebo sono state rispettivamente 15 (7,4%) vs 25 (12,4%).

Una metanalisi di 11 studi randomizzati controllati ha confrontato gli effetti del trattamento e la sicurezza della somministrazione di donepezil da solo rispetto a una combinazione di memantina e donepezil per il trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a severa. Rispetto ai pazienti che hanno ricevuto donepezil da solo, quelli che hanno ricevuto la combinazione di donepezil memantina hanno mostrato miglioramenti nelle funzioni cognitive ($g = 0,378$, $p < 0,001$), comportamento ($g = -0,878$, $p < 0,001$) e funzioni globali ($g = -0,585$, $p = 0,004$). Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra il gruppo del trattamento di associazione e il gruppo donepezil in termini di sicurezza o reazioni avverse al farmaco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Associazione fissa donepezil e memantina

In vitro è stata rilevata solo una bassa interazione della memantina con gli enzimi CYP450 e la memantina è prevalentemente escreta immodificata nelle urine. Pertanto, è molto improbabile una qualsiasi influenza sulla farmacocinetica di donepezil da parte della memantina. Dall'altro lato donepezil è substrato e inibitore di diversi enzimi CYP450. Tuttavia, nessuna interazione rilevante tra donepezil e memantina è stata osservata in uno studio farmacocinetico in aperto, a dosi multiple, condotto su uomini e donne sani (di età compresa tra 18 e 35 anni). In questo studio l'assorbimento di memantina non è stato significativamente influenzato durante la co-somministrazione di donepezil allo stato stazionario rispetto alla somministrazione singola.

Donepezil

Assorbimento

I livelli plasmatici massimi di donepezil cloridrato vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva aumentano in modo proporzionale alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore, quindi la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente di raggiungere gradualmente lo stato stazionario. Una concentrazione quasi sovrapponibile alla concentrazione allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil e la relativa attività farmacodinamica mostrano poca variabilità nel corso della giornata.

L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento di donepezil cloridrato.

Distribuzione

Donepezil cloridrato si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche umane. Il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil non è noto. La distribuzione del donepezil nei vari tessuti corporei non è stata studiata in modo definitivo. Tuttavia, in uno studio sulla

distribuzione nella massa corporea condotto su volontari sani maschi, 240 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C , circa il 28% del marcato è rimasto rilevabile. Ciò suggerisce che donepezil e/o i suoi metaboliti possono persistere nell'organismo per più di 10 giorni.

Biotrasformazione/Eliminazione

Donepezil viene escreto sia immodificato nelle urine, sia metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in diversi metaboliti, non tutti identificati. Dopo la somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C , la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era presente principalmente come donepezil immodificato (30%), 6-O-desmetildonepezil (11% – unico metabolita che mostra attività simile a donepezil), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetildonepezil (7%) e coniugato glucuronide di 5-O-desmetildonepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stata recuperata dalle urine (17% come donepezil immodificato) e il 14,5% è stato recuperato dalle feci, suggerendo la biotrasformazione e l'escrezione urinaria come vie primarie di eliminazione. Non ci sono evidenze che suggeriscano il ricircolo enteroepatico di donepezil e/o di uno qualsiasi dei suoi metaboliti.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil diminuiscono con un'emivita di circa 70 ore.

Sesso, etnia e storia di tabagismo non hanno alcuna influenza clinicamente significativa sulle concentrazioni plasmatiche di donepezil. La farmacocinetica di donepezil non è stata formalmente studiata in soggetti anziani sani, o in pazienti con demenza di Alzheimer o vascolare. Tuttavia, i livelli plasmatici medi in questi pazienti erano strettamente simili a quelli dei volontari sani giovani.

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata è stato osservato un incremento delle concentrazioni di donepezil allo stato stazionario: AUC media del 48% e C_{max} media del 39% (vedere paragrafo 4.2).

Memantina

Assorbimento

Memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%.

Il T_{max} è compreso fra 3 e 8 ore. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento della memantina.

Distribuzione

Dosi giornaliere di 20 mg di memantina cloridrato portano a concentrazioni plasmatiche steady state di memantina comprese tra 70 e 150 ng/ml (0,5 - 1 μmol) con ampie variazioni tra i singoli individui. Quando sono state somministrate dosi giornaliere da 5 a 30 mg è stato calcolato un rapporto medio liquido cefalo-rachidiano (LCR)/siero di 0,52. Il volume di distribuzione è di circa 10 l/kg. Circa il 45% di memantina si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Nell'uomo, circa l'80% del materiale in circolo correlato alla memantina è presente come composto progenitore. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4- e 6-idrossi-memantina e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra attività antagonista-NMDA. *In vitro* non è stato rilevato alcun metabolismo catalizzato da citocromo P 450. In uno studio che utilizza memantina marcata con ^{14}C somministrata per via orale, in media l'84% della dose è stato recuperato entro 20 giorni, con oltre il 99% escreto per via renale.

Eliminazione

Memantina viene eliminata in modo mono-esponenziale con un $t_{1/2}$ terminale di 60-100 ore. In volontari con funzionalità renale normale, la clearance totale (Cl_{tot}) è pari a 170 ml/min/1,73 m^2 e parte della clearance renale totale avviene tramite secrezione tubulare.

La gestione a livello renale comporta anche riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico. La percentuale di eliminazione renale di memantina in presenza di urina alcalina può essere ridotta di un fattore compreso tra 7 e 9 (vedere paragrafo 4.4).

L'alcalinizzazione delle urine può derivare da drastici cambiamenti nella dieta, ad esempio da una dieta carnivora ad una vegetariana, o dalla massiccia ingestione di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti.

Linearità

Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi tra 10 e 40 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Numerosi test su animali da esperimento hanno dimostrato che donepezil provoca pochi effetti diversi dagli effetti farmacologici previsti coerenti con la sua azione di stimolatore colinergico (vedere paragrafo 4.9). Donepezil non è mutageno in test di mutazione cellulare in batteri e mammiferi. Alcuni effetti clastogenici sono stati osservati *in vitro* a concentrazioni apertamente tossiche per le cellule e superiori di più di 3000 volte rispetto alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogenici o altri effetti genotossici nel modello di micronucleo murino *in vivo*. Non c'è stata alcuna evidenza di potenziale oncogeno negli studi di cancerogenicità a lungo termine nei ratti o nei topi.

Donepezil cloridrato non ha avuto alcun effetto sulla fertilità nei ratti e non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli, ma ha avuto un lieve effetto sulla mortalità e sulla sopravvivenza precoce dei cuccioli quando somministrato a ratti gravidi a una dose pari a 8 volte la dose umana.

In studi a breve termine sui ratti, la memantina, come altri antagonisti NMDA, ha indotto vacuolizzazione neuronale e necrosi (lesioni di Olney) solo dopo dosi che hanno portato a concentrazioni sieriche di picco molto elevate. Atassia e altri segni preclinici hanno preceduto la vacuolizzazione e la necrosi. Poiché gli effetti non sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori o non roditori, la rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Alterazioni oculari sono state osservate in modo contraddittorio in studi di tossicità a dosi ripetute su roditori e cani, ma non sulle scimmie. Esami oftalmoscopici specifici negli studi clinici con memantina non hanno rivelato alcuna alterazione oculare. Nei roditori è stata osservata fosfolipidosi nei macrofagi polmonari, dovuta ad accumulo di memantina nei lisosomi. Questo effetto è noto da altri principi attivi con proprietà anfifiliche cationiche. Esiste una possibile relazione tra questo accumulo e la vacuolizzazione osservata nei polmoni. Questo effetto è stato osservato solo ad alte dosi nei roditori. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Non è stata osservata genotossicità dopo aver testato memantina in analisi standard. Non c'è stata evidenza di cancerogenicità in studi su tutto l'arco della vita di topi e ratti.

Memantina non è risultata teratogena nei ratti e nei conigli, anche a dosi tossiche per la madre, e non sono stati osservati effetti avversi di memantina sulla fertilità. Nel ratto è stata osservata una riduzione della crescita fetale a livelli di esposizione identici o leggermente superiori rispetto all'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CEVEDALO 10 mg/10 mg compresse rivestite con film

Mannitolo

Cellulosa microcristallina (101)

Amido di mais

Idrossipropilcellulosa (~95000Da)

Sodio croscarmellosso

Stearato di magnesio

Rivestimento - Opadry® II 85F20694 blu:

Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato

Biossido di titanio (E171)

Macrogol (4000)

Talco

Indigotina (E132)

CEVEDALO 10 mg/20 mg compresse rivestite con film

Mannitolo

Cellulosa microcristallina (101)

Amido di mais
Idrossipropilcellulosa (~95000Da)
Sodio croscarmellosso
Stearato di magnesio

Rivestimento - Opadry® II 85F18422 bianco:
Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato
Biossido di titanio (E171)
Macrogol (4000)
Talco

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione speciale di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CEVEDALO 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg compresse rivestite con film è disponibile in confezioni da 28 compresse rivestite con film in blister di PVC / PE EVOH PE / PCTFE / alluminio in astuccio di cartone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A. – Milanofiori – Strada 8 – Edificio N – Rozzano, Milano

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

050641012 - "10 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/EVOH/OE/PCTFE/AL

050641024 - "10 MG/20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/EVOH/OE/PCTFE/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/01/2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2025