

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Domex 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Domex 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Domex 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 10 mg de hidrocloreto de donepezilo (equivalente a 9,14 mg de donepezilo base) y 10 mg de hidrocloreto de memantina (equivalente a 8,31 mg de memantina).

Domex 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 10 mg de hidrocloreto de donepezilo (equivalente a 9,14 mg de donepezilo base) y 20 mg de hidrocloreto de memantina (equivalente a 16,62 mg de memantina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Domex 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, oblongos, biconvexos, de color blanco, con ranura en una de las caras.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

Domex 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de color blanco, sin ranuras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Domex está indicado como terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas pero como medicamentos separados.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Domex solo debe utilizarse en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente cuando el donepezilo y la memantina están en la dosis óptima. La dosis de Domex debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

La combinación a dosis fijas no es adecuada como tratamiento inicial.

El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a las directrices aceptadas. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de Domex debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Adultos/Personas de edad avanzada

La dosis recomendada de Domex 10 mg/10 mg o Domex 10 mg/20 mg en pacientes adultos y de edad avanzada es de 1 comprimido administrado una vez al día.

La dosis máxima recomendada de la combinación donepezilo y memantina es de 10 mg y 20 mg, respectivamente.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de Domex en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de hidrocloreuro de donepezilo no se ve afectado por la insuficiencia renal.

En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis de memantina. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49 mL/min), la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el siguiente esquema: 15 mg al día durante 7 días seguido por 20 mg al día. Para realizar este ajuste de dosis sería necesario interrumpir la administración de la combinación a dosis fijas e iniciar la administración de donepezilo y memantina en comprimidos diferentes. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 mL/min) la dosis diaria de memantina debe ser de 10 mg al día.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre el uso de donepezilo y memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Domex a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Forma de administración

Vía oral.

Administrar el comprimido con un poco de agua, por la noche, inmediatamente antes de acostarse. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

En caso de trastornos del sueño, incluidos sueños anormales, pesadillas o insomnio (ver sección 4.8) se puede considerar la ingesta de Domex por la mañana.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos (hidrocloreuro de memantina, hidrocloreuro de donepezilo), derivados de piperidina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anestesia

Donepezilo, como inhibidor de la colinesterasa, es probable que acentúe la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Epilepsia

Debido a la farmacología del hidrocloreuro de memantina y donepezilo, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Sin embargo, las convulsiones pueden ser también una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Procesos cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa como donepezilo pueden tener efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). El potencial para esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con “síndrome del nodo sinusal enfermo” u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, tales como bloqueo sinoauricular o auriculoventricular. Se han notificado casos de síncope y convulsiones. Al investigar a estos pacientes debe tenerse en cuenta la posibilidad de bloqueo cardíaco y pausas sinusales prolongadas. En la mayoría de los ensayos clínicos realizados con memantina, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos sobre el uso de memantina en pacientes con problemas cardiovasculares son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes después de la comercialización (ver secciones 4.5 y 4.8). Se recomienda precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente o que tengan antecedentes familiares de esta afección, en pacientes tratados con medicamentos que afectan al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente (p. ej., insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias) o alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia). Puede ser necesario realizar un seguimiento clínico (ECG).

Procesos gastrointestinales

Los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo, aquellos con antecedentes de enfermedad ulcerosa, o aquellos que estén recibiendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma concomitante, deben ser controlados en cuanto a sus síntomas. Sin embargo, los estudios clínicos con donepezilo (5 y 10 mg/día) no demostraron un incremento, en comparación con placebo, en la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica o de hemorragia gastrointestinal.

Aparato genitourinario

Aunque no se ha observado en los ensayos clínicos con donepezilo, los colinomiméticos como el donepezilo pueden causar obstrucción del flujo de salida de la vejiga. Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (ver sección 5.2 “Eliminación”) pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, lo que requiere una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se han notificado casos de SNM, una patología que puede amenazar la vida, en muy raras ocasiones en asociación a donepezilo, particularmente en pacientes que también reciben antipsicóticos de forma concomitante. El SNM se caracteriza por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica,

conciencia alterada y niveles de creatinfosfoquinasa elevados en suero. Otros signos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, el tratamiento deberá interrumpirse.

Procesos pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, Domex no debería usarse ya que no existen datos disponibles sobre el uso de hidroclicloruro de memantina o donepezilo en esta población.

Síntomas extrapiramidales

Los colinomiméticos (como el donepezilo) pueden tener la capacidad de exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA)

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas (ver sección 4.5).

Administración concomitante de otros medicamentos que afecten a la acetilcolina

Debe evitarse la administración concomitante de otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico (ver sección 4.5).

Mortalidad en los Ensayos Clínicos de donepezilo sobre Demencia Vascolar

Se realizaron tres ensayos clínicos de 6 meses de duración para evaluar individuos que cumplieron los criterios NINDS-AIREN de probable o posible demencia vascular (VaD). Los criterios NINDS-AIREN se han diseñado para identificar a los pacientes cuya demencia parece ser debida únicamente a causas vasculares y para excluir a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En el primer estudio, las tasas de mortalidad fueron 2/198 (1,0%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 5/206 (2,4%) con hidroclicloruro de donepezilo 10 mg y 7/199 (3,5%) con placebo. En el segundo estudio, las tasas de mortalidad fueron 4/208 (1,9%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg, 3/215 (1,4%) con hidroclicloruro de donepezilo 10 mg y 1/193 (0,5%) con placebo. En el tercer estudio, las tasas de mortalidad fueron 11/648 (1,7%) con hidroclicloruro de donepezilo 5 mg y 0/326 (0%) con placebo. La tasa de mortalidad para los tres estudios VaD combinados en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo (1,7%) fue numéricamente mayor que en el grupo de placebo (1,1%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de las muertes en los pacientes que tomaron hidroclicloruro de donepezilo o placebo parecen ser el resultado de varias causas vasculares relacionadas que se podrían esperar en esta población anciana con enfermedad vascular subyacente. Un análisis de todos los acontecimientos vasculares no mortales y mortales graves no mostró ninguna diferencia en la incidencia en el grupo de hidroclicloruro de donepezilo con relación a placebo. En los estudios combinados para la enfermedad de Alzheimer (n=4146), y cuando estos estudios fueron combinados con los de demencia, que incluyeron los estudios de demencia vascular (total n=6888), la tasa de mortalidad en los grupos de placebo superó numéricamente a la tasa en los grupos de hidroclicloruro de donepezilo.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de la combinación en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. Sin embargo, Domex no está dirigido a la población pediátrica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio realizado en voluntarios jóvenes sanos no se observaron interacciones farmacocinéticas significativas entre una dosis única de memantina y dosis múltiples de donepezilo. En este estudio, la inhibición de la acetilcolinesterasa por donepezilo no se vio afectada por la coadministración de una dosis única de memantina. Las posibles interacciones entre los componentes individuales de Domex no parecen plantear problemas de seguridad, especialmente en el contexto de una terapia de sustitución.

No se dispone de datos sobre interacciones de la combinación donepezilo/memantina con otros medicamentos.

La siguiente información recoge los datos disponibles de cada uno de sus componentes por separado:

Donepezilo

Hidrocloruro de donepezilo y/o cualquiera de sus metabolitos no inhiben el metabolismo de teofilina, warfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa, sertralina o ketoconazol en humanos. La administración concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona, carbidopa/levodopa o sertralina no afecta al metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Estudios *in vitro* han demostrado que las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 y en menor proporción la 2D6 están involucradas en el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Los estudios de interacción del fármaco llevados a cabo *in vitro* demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de CYP3A4 y de 2D6 respectivamente, inhiben el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de CYP2D6, como fluoxetina podrían inhibir el metabolismo de hidrocloruro de donepezilo. En un estudio en voluntarios sanos, ketoconazol incrementó las concentraciones medias de hidrocloruro de donepezilo en un 30% aproximadamente.

Según dos estudios *in vitro*, donepezilo muestra poca o ninguna evidencia de inhibición directa de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C19 en concentraciones clínicamente relevantes.

Los inductores de enzimas, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles de hidrocloruro de donepezilo. Puesto que la magnitud de un efecto de inhibición o inducción es desconocida, las asociaciones de dichos fármacos deben ser utilizadas con precaución. Hidrocloruro de donepezilo puede interferir potencialmente con fármacos que presenten actividad anticolinérgica. También tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsade de pointes con donepezilo. Se recomienda precaución cuando se utilice donepezilo en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc y puede ser necesaria la monitorización clínica (ECG). Algunos ejemplos son:

Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina)

Antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Ciertos antidepresivos (p. ej., citalopram, escitalopram, amitriptilina)

Otros antipsicóticos (p. ej., derivados de la fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)

Ciertos antibióticos (p. ej., claritromicina, eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino)

Memantina

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.

- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interaccionen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.
- Cuando se coadministra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.
- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación *in vitro*.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Domex está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de hidrocloreuro de memantina y/o donepezilo durante el embarazo.

Estudios llevados a cabo en ratas y conejos no han mostrado efecto teratogénico de donepezilo pero sí han mostrado toxicidad peri y postnatal (ver sección 5.3).

Para memantina, estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos (ver sección 5.3).

No se conoce el riesgo potencial para humanos.

Lactancia

Se desconoce si el hidrocloreuro de memantina o donepezilo se excretan en la leche materna en humanos, aunque es probable, teniendo en cuenta la lipofilia de memantina. Además, estudios en ratas mostraron que donepezilo se excreta en leche materna. En consecuencia, la lactancia materna debe suspenderse durante la administración de Domex.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto del hidrocloreuro de memantina o donepezilo sobre la fertilidad. Sin embargo, estudios en ratas no han mostrado efectos sobre la fertilidad de memantina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave normalmente afecta a la capacidad de conducción y compromete la capacidad de utilizar máquinas. Además, Domex puede provocar mareos y somnolencia. La influencia de Domex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de leve a moderada. Por tanto, se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones especiales.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad de Domex

El tratamiento combinado con donepezilo y memantina es bien tolerado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y la incidencia de efectos adversos es similar al de la terapia con los componentes individuales. Las reacciones adversas son generalmente leves a moderadas en gravedad. Los resultados de estudios de seguridad de la combinación han sido reportados en la sección 5.1.

Donepezilo

Los acontecimientos adversos más frecuentes son: diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio.

Memantina

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1.784 pacientes tratados con memantina y 1.595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), cefalea (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla han sido notificadas durante el tratamiento con memantina y donepezilo, administrados por separado.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
Infecciones e infestaciones		
Resfriado común	Frecuentes	-
Infecciones fúngicas	-	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad al medicamento	-	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	Frecuentes	-
Trastornos psiquiátricos		
Somnolencia	-	Frecuentes
Confusión	-	Poco frecuentes
Alucinaciones	Frecuentes**	Poco frecuentes ¹
Reacciones psicóticas	-	Frecuencia no conocida ²

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
Agitación	Frecuentes**	-
Comportamiento agresivo	Frecuentes**	-
Sueños anormales y pesadillas	Frecuentes**	-
Libido aumentada, hipersexualidad	Frecuencia no conocida	-
Trastornos del sistema nervioso		
Vértigo	-	Frecuentes
Alteración del equilibrio	-	Frecuentes
Alteración de la marcha	-	Poco frecuentes
Convulsiones*	Poco frecuentes	Muy raras
Síncope*	Frecuentes	-
Insomnio	Frecuentes	-
Mareos	Frecuentes	-
Síntomas extrapiramidales	Raras	-
Síndrome neuroléptico maligno	Muy raras	-
Pleurotótonos (síndrome de Pisa)	Frecuencia no conocida	-
Trastornos cardíacos		
Insuficiencia cardíaca	-	Poco frecuentes
Bradicardia	Poco frecuentes	-
Bloqueo sinoauricular/bloqueo auriculoventricular	Raras	-
Taquicardia ventricular polimórfica, incluyendo torsade de pointes; prolongación del intervalo QT en electrocardiograma	Frecuencia no conocida	
Trastornos vasculares		
Hipertensión	-	Frecuentes
Trombosis venosa/tromboembolismo	-	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea		Frecuentes
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	-	Frecuentes
Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes
Pancreatitis ²	-	Frecuencia no conocida
Diarrea	Muy frecuentes	-
Náuseas	Muy frecuentes	-
Molestias abdominales	Frecuentes	-
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	-
Úlceras gástrica y duodenal	Poco frecuentes	-
Trastornos hepato biliares		
Pruebas de función hepática elevadas	-	Frecuentes
Hepatitis	-	Frecuencia no conocida
Disfunción hepática que incluye hepatitis***	Raras	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)	Frecuencia de reacciones adversas asociadas a los componentes individuales	
	Donepezilo 5 mg-10 mg	Memantina 10 mg-20 mg
Erupción	Frecuentes	-
Prurito	Frecuentes	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Calambres musculares	Frecuentes	-
Rabdomiólisis****	Muy raras	-
Trastornos renales y urinarios		
Incontinencia urinaria	Frecuentes	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes	Poco frecuentes
Dolor	Frecuentes	-
Exploraciones complementarias		
Incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular	Poco frecuentes	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Accidentes, incluidas caídas	Frecuentes	-

* En la investigación en pacientes de síncope o de convulsiones, debería considerarse la posibilidad de aparición de bloqueo cardíaco o pausas sinusales prolongadas.

** Los casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

*** En casos de disfunción hepática de origen desconocido, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

**** Se ha notificado la aparición de rabdomiólisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.

¹ Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

² Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Relacionados con donepezilo

La mediana estimada de la dosis letal de hidrocloreuro de donepezilo, tras la administración de una dosis oral única a ratones y a ratas es de 45 y de 32 mg/kg, respectivamente, es decir, aproximadamente 225 y 160 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg/día. Se observaron en animales signos de estimulación colinérgica relacionada con las dosis, que incluyeron reducción de los movimientos espontáneos, posición en decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, insuficiencia respiratoria, salivación, miosis, fasciculación e hipotermia en la superficie corporal.

La sobredosificación con inhibidores de la colinesterasa puede dar lugar a crisis colinérgicas, caracterizadas por náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se observe un incremento de la debilidad muscular, que podría conducir a la muerte si los músculos respiratorios están involucrados.

Relacionados con memantina

Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente a síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del SNC (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarreas).

En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2.000 mg de memantina con efectos a nivel del SNC (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes.

En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del SNC tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia.

Tratamiento

Los anticolinérgicos terciarios tales como la atropina pueden ser utilizados como antídotos en la sobredosificación con donepezilo. Se recomienda administrar una inyección intravenosa de sulfato de atropina de forma titulada: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg i.v., con dosis posteriores basadas en la respuesta clínica. Se han comunicado respuestas atípicas en la tensión arterial y en la frecuencia cardíaca con otros colinomiméticos cuando se administran conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios como el glucopirrolato. Se desconoce si donepezilo y/o sus metabolitos pueden ser eliminados mediante diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal, o hemofiltración).

Respecto a la sobredosis con memantina, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos anti-demencia, anticolinesterasas, código ATC N06DA52.

Mecanismo de acción

Domex es una combinación de un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, hidrocloreuro de donepezilo, y un antagonista no competitivo del receptor NMDA, hidrocloreuro de memantina.

Los síntomas clínicos de la enfermedad de Alzheimer se han relacionado con las deficiencias de los sistemas neurotransmisores colinérgicos y glutamatérgicos, que se cree que desempeñan un papel clave en la memoria y el aprendizaje. La interacción entre las vías colinérgicas y glutamatérgicas es compleja, pero parece que la activación excesiva de los receptores de glutamato conduce a la degeneración de las células colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el donepezilo, aumentan la concentración del neurotransmisor acetilcolina y pueden mejorar la función cognitiva al mejorar la transmisión colinérgica. La memantina, al inhibir la actividad de los receptores NMDA, reduce el influjo patológico de calcio causado por la

sobreactivación de los receptores NMDA, resultando en una menor degeneración de las neuronas colinérgicas.

No existen pruebas de que el donepezilo o la memantina prevengan o reduzcan la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de 24 semanas que incluyó pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave que estaban en tratamiento con una dosis estable de donepezilo, para comparar la eficacia y seguridad de la combinación con memantina o con placebo. Los pacientes se aleatorizaron a 20 mg de memantina una vez al día (a partir de 5 mg/día durante 4 semanas; n = 203) o a placebo (n = 201). Uno de los criterios de inclusión fue el tratamiento concomitante con donepezilo durante más de 6 meses y a una dosis estable de 5-10 mg/día durante al menos 3 meses. Las variables de eficacia primarias fueron el cambio desde la situación basal en la batería de deterioro grave (Severe Impairment Battery) (una medida de la función cognitiva) y en un subconjunto de 19 ítems del *Inventario* de las Actividades de la Vida Diaria del Estudio Colaborativo sobre la Enfermedad de *Alzheimer* (ADCS-ADL₁₉) (una medida de la capacidad en las relaciones sociales, en el hogar, en los hobbies y en el aseo personal en fases tardías de la demencia). A las 24 semanas, el número de pacientes que completaron el estudio fue significativamente mayor en el grupo que recibió donepezilo y memantina comparado con donepezilo y placebo (85,1% versus 74,6%). A las 24 semanas memantina fue superior a placebo en el cambio desde la situación basal en la puntuación de la batería de deterioro grave y en la de ADCS-ADL₁₉. La combinación fue considerada bien tolerada, ya que la frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos: 72% en el grupo placebo y el 78% en el grupo donepezilo y memantina. La mayoría de los efectos adversos fueron clasificados como leves o moderados en gravedad. Los únicos efectos adversos que ocurrieron en al menos el 5% del grupo de memantina y con una incidencia de al menos el doble de la del grupo placebo fueron confusión y dolor de cabeza.

Otro ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo se diseñó para comparar los resultados de eficacia y seguridad en cuatro grupos de pacientes (n=295) con enfermedad de Alzheimer moderada a grave tratados con donepezilo (10 mg) durante al menos 3 meses. En concreto, se valoraron cuatro posibilidades: A) continuar con donepezilo y empezar con placebo (n=73), B) continuar con donepezilo y empezar con memantina (20 mg; n=73), C) interrumpir donepezilo y empezar con placebo (n=73), D) interrumpir donepezilo y empezar con memantina (20 mg; n=76). Los pacientes recibieron el tratamiento durante 52 semanas. Se evaluaron las puntuaciones en la escala de función cognitiva SMMSE (Standardised Mini-Mental State Examination) y en la Escala de Actividades de la Vida Diaria de Bristol (BADLS, por sus siglas en inglés). Los pacientes asignados a continuar con donepezilo, en comparación con los asignados a interrumpir el tratamiento con donepezilo, tuvieron una mejor puntuación en la SMMSE (superior en un promedio de 1,9 puntos), y una puntuación en la escala BADLS menor (lo que indica menos deterioro) en 3,0 puntos. Los pacientes que fueron aleatorizados a recibir memantina, en comparación con los que recibieron placebo, tuvieron una puntuación en el SMMSE que fue un promedio de 1,2 puntos mayor y una puntuación en la escala BADLS que fue un promedio de 1,5 puntos menor. La eficacia del donepezilo y de la memantina no fue significativamente diferente en la presencia o ausencia del otro. No hubo diferencias significativas en la combinación de donepezilo y memantina sobre donepezilo solo. Se reportaron en total 188 eventos adversos graves, de los cuales 6 (2 en el grupo B, 2 en el grupo C, y 2 en el grupo D) se consideraron posiblemente relacionados con los fármacos. Ninguno fue considerado efecto adverso inesperado. La incidencia de eventos adversos graves no fue significativamente diferente entre grupos.

Por último, la eficacia, seguridad y tolerabilidad de memantina de liberación prolongada (28 mg/día) administrada concomitantemente con donepezilo u otros inhibidores de la colinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración. Las variables de eficacia primarias fueron el cambio en la puntuación desde la situación basal hasta el final en la batería de evaluación del deterioro cognitivo grave (SIB), y la puntuación final en la impresión clínica global de cambio

evaluada por un médico con la opinión del cuidador (CIBIC-Plus). Del total de pacientes incluidos en el estudio (n=677), 335 recibieron un inhibidor de acetilcolinesterasa y placebo (de estos 228 recibieron donepezilo y placebo), y 342 recibieron un inhibidor de acetilcolinesterasa y memantina (de estos 236 recibieron donepezilo y memantina). A las 24 semanas los pacientes tratados con memantina mostraron mejores resultados que los pacientes tratados con placebo. La tasa de finalización fue de 79,8 para el grupo de memantina y 81,2% para el grupo de placebo. La combinación se asoció con una mejoría media de 2,7 puntos desde el inicio en el SIB en comparación con una mejoría leve con placebo (0,3 puntos). En la semana 24, las puntuaciones medias en el CIBIC-plus fueron 3,8 para la combinación y 4,1 para placebo. Se analizaron los datos de seguridad para el total de pacientes tratados con la combinación sin especificar el tipo de inhibidor de la colinesterasa. Un total de 21/335 pacientes (6,3 %) en el grupo placebo y 34/341 pacientes (9,9 %) en el grupo memantina abandonaron el ensayo debido a un evento adverso. Los motivos más frecuentes fueron: mareos (placebo 0 (0 %), memantina 5 (1,5 %)); agitación (placebo 1 (0,3 %), memantina 3 (0,9 %)). Un total de 214 pacientes tratados con placebo (63,9 %) y 214 pacientes tratados con memantina (62,8 %) informaron de eventos adversos relacionados con el tratamiento, con un perfil similar de eventos adversos en ambos grupos. 21 pacientes tratados con placebo (6,3 %) y 28 pacientes tratados con memantina (8,2 %) sufrieron eventos adversos graves, siendo la caída (placebo 5 (1,5 %), memantina 2 (0,6 %)) y la infección del tracto urinario (placebo 3 (0,9 %), memantina 2 (0,6 %)) las más frecuentes. La neumonía, el accidente cerebrovascular y el síncope fueron los únicos eventos adversos graves experimentados por más de un paciente en el grupo tratado con memantina (placebo 0, memantina 2 (0,6%), para cada uno). Nueve de 676 pacientes murieron durante el ensayo: 5 (1,5 %) en el grupo placebo y 4 (1,2 %) en el grupo memantina. Ninguna se relacionó con el tratamiento en el grupo de memantina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Donepezilo/Memantina

En un ensayo abierto a dosis múltiples en voluntarios sanos de ambos sexos de 18 a 35 años de edad se evaluó si existían interacciones farmacocinéticas entre memantina y donepezilo. Un total de 19 sujetos completó el estudio. Los sujetos recibieron por vía oral 10 mg de memantina el día 1. Después de un período de lavado de 14 días, recibieron 5 mg/día de donepezilo durante 7 días y 10 mg/día durante los 22 días siguientes. En el día 43 los sujetos recibieron 10 mg de donepezilo y 10 mg de memantina. Los resultados no indicaron interacciones farmacocinéticas significativas entre una sola dosis de memantina y múltiples dosis de donepezilo, indicando que pueden ser administrados conjuntamente de manera segura en sujetos jóvenes y sanos, sin efectos significativos en el perfil farmacocinético. Las concentraciones plasmáticas de memantina y donepezilo, cuando se administran individualmente en pacientes de edad avanzada con enfermedad de Alzheimer, son comparables a las obtenidas en sujetos jóvenes sanos.

Donepezilo

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a las 3 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La semivida de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez se alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día. Los alimentos no afectaron a la absorción de donepezilo.

Distribución

Aproximadamente el 95% de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. La distribución de donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en varones voluntarios sanos, a las 240 horas tras la administración de una dosis única de 5 mg de donepezilo ¹⁴C-radiomarcado,

aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Eliminación

Donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, aunque no todos se han identificado. Tras la administración de una dosis única de 5 mg de hidrocloreto de donepezilo ¹⁴C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidrocloreto de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidrocloreto de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónico del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14,5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidrocloreto de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Memantina

Absorción

La memantina se absorbe ampliamente en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La t_{max} está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina.

Distribución

Dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/mL (0,5 - 1 micromol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio de líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Aproximadamente el 80% de la memantina circulante en plasma está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N- 3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil- adamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* metabolismo catalizado por citocromo P450.

En un estudio con ¹⁴C-memantina administrado vía oral, se recuperó una media del 84% de la dosis en un periodo de 20 días, y más del 99% se eliminó por vía renal.

Eliminación

La memantina se elimina de manera monoexponencial con una $t_{1/2}$ terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total asciende a 170 mL/min/1,73 m² y parte del aclaramiento total renal se logra por secreción tubular. También se da reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. La tasa de eliminación renal de la memantina en condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9 (ver sección 4.4). La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo, de carnívora a vegetariana, o por una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

Linealidad/No linealidad

Los estudios en voluntarios han demostrado una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 10 a 40 mg.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

A una dosis de memantina de 20 mg al día los niveles en LCR concuerdan con el valor k_i (constante de inhibición) de memantina, que es de 0,5 micromol en la corteza frontal humana.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Donepezilo/Memantina

Debido al mecanismo de acción de donepezilo y memantina, su principal diana toxicológica es el SNC. La administración conjunta de donepezilo y memantina puede potenciar los efectos neurotóxicos de esta última (vacuolización neuronal, espinas dendríticas edematosas y muerte neuronal). Sin embargo, fueron necesarias dosis significativamente superiores (> 8 veces) a la dosis máxima recomendada en humanos de uno de los componentes de la combinación para que se potenciarán los efectos neurotóxicos.

No hay evidencia preclínica de que los componentes de la combinación sean genotóxicos o carcinogénicos.

Donepezilo

Los efectos tóxicos reportados para donepezilo se deben a una sobreactivación del sistema colinérgico.

Donepezilo no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas y no fue teratogénico en ratas ni en conejos. Sin embargo, la administración oral de donepezilo (10 mg/kg/día) a ratas durante el último periodo de la gestación y durante toda la lactancia produjo un aumento en los mortinatos y redujo la supervivencia de la progenie hasta el cuarto día posparto. La dosis sin efecto de 3 mg/kg/día es aproximadamente 2,5 veces la máxima recomendada de donepezilo.

Memantina

Los estudios de toxicidad a dosis repetida realizados en ratas reportaron efectos tóxicos adicionales en los ojos (opacidad de la córnea, aumento de la secreción ocular, hinchazón y enrojecimiento del ojo), los pulmones (histiocitosis) y los riñones (congestión papilar renal, hemorragia, acumulación de pigmento y mineralización). La opacidad de la córnea se observó también en perros, pero no en monos tratados con memantina. Los NOAEL reportados para la administración oral de memantina en estudios de 24 semanas en ratas (10 mg/kg) y perros (9 mg/kg), son 4 y 12 veces mayores que la dosis máxima indicada de memantina.

La memantina administrada por vía oral a ratas y conejos gestantes durante el período de organogénesis no fue teratogénica hasta las dosis más altas probadas (18 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejos, que son 7 y 24 veces, respectivamente, la dosis máxima de memantina en humanos). Sin embargo, en el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas se observó una disminución del peso de las crías, retraso en el desarrollo y mayor incidencia de vértebras cervicales no osificadas. La NOAEL determinada en este estudio (6 mg/kg) es aproximadamente 2,5 veces la dosis máxima indicada en humanos.

No se observaron efectos en la fertilidad de ratas macho.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Povidona K25

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Triacetina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PCTFE/PVC-Aluminio.

Tamaño de envase: 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6.7 Condiciones de dispensación.

Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. Diagnóstico hospitalario. Cupón precinto diferenciado con Visado de Inspección.

6.8 Presentaciones y PVP.

Domex 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 76,02 €). Domex 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 103,16 €).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Alter, S.A.

C/ Mateo Inurria 30

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Domex 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película: 85285

Domex 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película: 85286

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/julio/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).