



BOLETÍN DE INFORMACIÓN
FARMACOTERAPÉUTICA
DE NAVARRA

Volumen 6, nº 4 (noviembre 1998)

[Búsquedas](#)[Sumario](#)[Inicio](#)[e-mail](#)

Donepezilo

Editorial

[Donepezilo](#)

[Principios activos comercializados en España en 1997](#)

[Bibliografía recomendada](#)

DONEPEZILO

Donepezilo es un inhibidor reversible no competitivo de la acetilcolinesterasa que incrementa la concentración de acetilcolina en las sinapsis por lo que aumenta la transmisión colinérgica (1,2). Ejerce su acción de forma más selectiva a nivel cerebral, con muy poca actividad sobre las colinesterasas a nivel periférico (2). Al igual que otros inhibidores de la colinesterasa (tacrina), por su propio mecanismo de acción, cualquier efecto terapéutico del fármaco dependerá de la presencia de neuronas colinérgicas funcionantes (3).

Donepezilo presenta una biodisponibilidad del 100% tras su administración oral que no se ve alterada por la presencia de alimentos (1). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 3-4 horas. Tiene un 95% de unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza a nivel hepático por el sistema enzimático P₄₅₀ dando lugar a varios metabolitos, algunos de los cuales son activos (2,3). Tanto el donepezilo como sus metabolitos se excretan principalmente en orina y un menor porcentaje en heces. La vida media de eliminación es de 70 horas aproximadamente (3).

Han sido publicados tres ensayos clínicos controlados, randomizados y doble-ciego. Todos ellos han sido realizados en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) en estadio leve-moderado. Uno de ellos incluye 161 pacientes en los que se ensayan dosis de 1, 3 y 5 mg frente a placebo, durante 12 semanas de tratamiento activo y posteriormente 3 semanas de blanqueo (5). En los otros, se estudian dosis de 5 y 10 mg frente a placebo durante 12 semanas de tratamiento activo y 3 semanas de blanqueo (6) y 24 semanas de tratamiento activo y 6 semanas de blanqueo (7).

Recientemente se ha publicado un estudio abierto, no controlado y multicéntrico con 133 pacientes de los 144 que finalizaron el primer ensayo clínico publicado anteriormente. En este estudio se evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de donepezilo en dosis de 10 mg/día. Los resultados a las 98 semanas, confirman la seguridad de donepezilo. Además, se observa que el beneficio clínico que se produce a nivel de la función cognitiva se mantiene. La ausencia de grupo placebo no permite extraer más conclusiones (8).

Por los resultados obtenidos en estos estudios se puede afirmar que donepezilo tiene una eficacia moderada, pero estadísticamente significativa en la función cognitiva de los pacientes con EA. Esta mejora se ha objetivado a través de varios test: ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) y CIBIC-plus (Clinician's Interview Based Impression of Change Plus Caregiver Input) y MMSE (MiniMental Scale Examination). Sin embargo, no está claro si la mejora en la función cognitiva tiene una repercusión en la mejora del comportamiento, capacidad funcional y sobre todo, en la calidad de vida de los pacientes, ya que los diferentes test que se han realizado en este sentido no han evidenciado mejora en estos aspectos (3).

La indicación autorizada de donepezilo es la demencia de Alzheimer de intensidad leve-moderada (9).

El tratamiento debe iniciarse con 5 mg/día en dosis única diaria por la noche. Esta dosis debe mantenerse, por lo menos, 1 mes para

evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y para permitir que se alcancen las concentraciones de estado estacionario. Tras la evaluación clínica del tratamiento y en función de la respuesta, la dosis puede incrementarse a 10 mg/día en dosis única. Ésta es la dosis máxima ya que dosis mayores no han sido estudiadas en los ensayos clínicos (8).

Donepezilo es un fármaco, en general, bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes (5-10 %) son náuseas, vómitos y diarreas. Calambres musculares, fatiga e insomnio son también otros efectos adversos detectados con menor frecuencia (4). La hepatotoxicidad descrita con tacrina no ha sido descrita con donepezilo (2,4). Recientemente se han descrito alteraciones psiquiátricas como alucinaciones, agitación y comportamiento agresivo que, aunque pueden acompañar a la sintomatología propia de la enfermedad de Alzheimer, se han resuelto cuando se ha dejado de utilizar el fármaco o se ha reducido la dosis (10).

Aunque teóricamente podría interactuar con medicamentos que se metabolizan a nivel hepático por las mismas isoenzimas, no se han descrito interacciones con teofilina, cimetidina o digoxina (1,2). Tampoco se han descrito interacciones con medicamentos que presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas (8). Sin embargo, dada la escasa experiencia clínica con donepezilo debe de utilizarse con precaución cuando se utilicen simultáneamente fármacos con riesgo potencial de interacción.

Donepezilo esta contraindicado en embarazo y lactancia (9).

Donepezilo es un medicamento de diagnóstico hospitalario por lo que la indicación de tratamiento y la primera prescripción será realizada por médicos especialistas en neurología, psiquiatría o geriatría.

El Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea ha establecido, de acuerdo con especialistas en neurología, psiquiatría y geriatría, unos criterios para la utilización racional de donepezilo. En ellos se resalta fundamentalmente la utilización en estadios leves-moderados de la enfermedad y la obligación de que el especialista evalúe cada 6 meses la respuesta del paciente al tratamiento, ya que no existen datos de los efectos a largo plazo de este fármaco.

Donepezilo es el segundo medicamento aprobado en España para la EA. Al igual que tacrina, mejora moderadamente la función cognitiva de los pacientes con EA leve-moderada. Por el momento, no ha demostrado mejorar el comportamiento, la capacidad funcional ni la calidad de vida de los pacientes. Tampoco frena la progresión de la enfermedad. Las principales ventajas respecto a tacrina son la posología y el mejor perfil de efectos adversos, ya que por el momento no se han descrito casos de toxicidad hepática. La poca claridad del beneficio que aportan estos fármacos y la cuestión de si estos beneficios se mantienen a largo plazo hace necesario la realización de un mayor número de ensayos clínicos y de duración más prolongada (11).

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CON DONEPEZILO

| N. REGISTRADO | PRESENTACIÓN | PRECIO (PTS) |
|---------------|---------------|--------------|
| ARICEPT | 10 mg 28 comp | 23.500 |
| | 5 mg 28 comp | 18.638 |

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (PTS)

| | | |
|------------|----------|-----|
| TACRINA | 120 mg | 575 |
| DONEPEZILO | 7,5 mg * | 629 |

* DDD propuesta por WHO International Drug Utilization Working Group

| PRINCIPIO ACTIVO | GRUPO TERAPÉUTICO | INDICACIÓN | COSTE/Tº/DÍA | POTENCIAL TERAPÉUTICO |
|--|-------------------|--|-----------------------------|-----------------------|
| ACAMPROSATO CAMPRAL® ZULEX® | V03A | Terapia de mantenimiento de abstinencia en pacientes alcohólicos, junto con psicoterapia. | 404 (2 g DDD) | B |
| ANASTROZOL ARIMIDEX® | L02A | Tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas, cuyo cáncer ha progresado con antiestrógenos. | 841 (1 mg DDD) | C |
| ATORVASTATINA CARDYL® PREVENCOR® ZARATOR® | B04A | Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia homocigótica familiar, o hiperlipidemia mixta, junto con medidas no farmacológicas. | 198 (10 mg DDD) | C |
| EBROTIDINA (1) EBROCIT® | A02B1 | Úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna. | 167-335 (400-800 mg) | C |
| FLUTICASONA FLIXOTIDE® FLUSONAL® INALACOR® TRIALONA® | R03A1 | Profilaxis del asma bronquial. | 209 (600 mcg DDD) | C |
| FLUTICASONA NASAL FLIXONASE® FLUINOL® RINOSONE® | R01A2 | Profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica estacional, incluyendo fiebre del heno y tratamiento de la rinitis perenne. | 157 (300 mcg DDD) | C |
| GLIMEPIRIDA AMARYL® | A10B | Diabetes mellitus no insulino dependiente, leve o moderadamente severa, estable, no complicada por cetoacidosis, que no pueda controlarse únicamente con la dieta. | 54 (2 mg DDD) | C |
| ICODEXTRINA ICODIAL® | B05E | Diálisis peritoneal ambulatoria continua en pacientes con insuficiencia renal crónica. | 2092 (2 l) | B |
| LETROZOL FEMARA® | L02A | Tratamiento de carcinoma de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas, tras recaída o progresión de la enfermedad, que hayan sido tratadas previamente con antiestrógenos. | 1210 (2,5 mg DDD) | C |
| LODOXAMIDA ALOMIDE® | S01P2 | Conjuntivitis alérgica. | 1661 (1 envase) | C |
| MODAFINIL MODIODAL® | N06B | Narcolepsia, con o sin cataplejía. | 1413 (300 mg DDD) | B |
| MOXONIDINA MOXON® | C02A2 | Tratamiento de la hipertensión arterial. | 98 (0,3 mg DDD) | C |

| | | | | |
|--|------------|--|-------------------------|----|
| NEBIVOLOL LOBIVON® | C07A | Hipertensión arterial. | 112 (5 mg DDD) | C |
| NEFAZODONA DUTONIN® MENFAZONA® RULIVAN® | N06A3 | Tratamiento de la depresión. | 160 (400 mg DDD) | C |
| N. MENINGITIDIS POLIS.C+A MENCEVAX® VACUNA ANTIMENING. A+C® | J07A8 | Imunización activa frente a la meningitis meningocócica A y C, en niños a partir de los 18 meses de edad y en adultos. | 1945 (dosis) | A* |
| PENCICLOVIR VECTAVIR® | D06D | Tratamiento del herpes labial. | 1378 (1 envase) | C |
| ROPIRINOL REQUIP® | N04A | Tratamiento de la enfermedad de Parkinson: 1)Tratamiento inicial como monoterapia. 2)En combinación con l-dopa, cuando el efecto de ésta disminuye o se hace inconsistente. | 465 (6 mg DDD) | C |
| ROIIVACAINA NAROPIN® | N01B | Anestesia en cirugía: bloqueo epidural para cirugía, incluyendo cesárea; bloqueos periféricos. Tratamiento del dolor agudo: durante el post-operatorio o en el dolor del parto; bloqueos periféricos. | 1404-2340 (15-25 ml) | C |
| SERTINDOL SERDOLET® | N05A | Esquizofrenia crónica. | 1227 (16 mg DDD) | C |
| TAMSULOSINA OMNIC® UROLOSIN® | G04B | Tratamiento de manifestaciones funcionales de la hipertrofia benigna de próstata, en pacientes que no requieren cirugía inmediata. | 179 (0,4 mg DDD) | C |
| TILUDRÓNICO, ACIDO SKELID® | V03C | Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. | 1907 (400 mg DDD) | C |
| VALACICLOVIR VALHERPES® VALTREX® VIRVAL® | J05A | Infecciones por Herpes simple y Herpes Zoster. | 3265 (3 g DDD) | C |
| VALSARTAN DIOVAN® VALS® | C02E | Tratamiento de la hipertensión. | 167 (80 mg DDD) | C |
| FOLTROPINA ALFA | G03G DH | Anovulación, incluyendo la enfermedad de ovario poliquístico, en mujeres que no hayan respondido a clomifeno. | 7553 (75 UI DDD) | C |

| | | | | |
|---|------------|---|--|---|
| GONAL F® | | Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación en técnicas de reproducción asistida, tales como fertilización "in vitro" y transferencia intratubárica de gametos o de cigotos. | | |
| ARCITUMONAD CEA-SCAN® | V04C2 H | Toma de imágenes de recidivas o metástasis, en pacientes con carcinoma de colon o recto, histológicamente comprobado. Como coadyuvante en las técnicas de imágenes no invasivas normales. | 61188 (1 envase) | B |
| CLADRIBINA LEUSTATIN® | L01B H | Tratamiento de la tricoleucemia activa. | 367242 (ciclo) | B |
| EXAMETAZINA CERETEC® | V04C2 H | Gammagrafia cerebral. Localización <i>in vivo</i> de leucocitos con ^{99m} Tc. | | |
| FERUMÓXIDOS ABDOSCAN® | V04A4 H | Diagnóstico de imágenes por resonancia magnética (RM) en adultos con sospecha de patología abdominal. Enmarcación del intestino durante la evacuación RM de las masas del abdomen, pelvis y retroperitoneo. | 6726-13452 (por examen) | |
| INTERFERON BETA 1A AVONEX® | L01E H | Tratamiento de pacientes ambulatorios con formas recidivantes de esclerosis múltiple caracterizadas por, al menos, dos ataques recurrentes de disfunción neurológica durante los últimos tres años, sin evidencias de progresión continua entre recaídas. | 58818 (30 mcg/semana) | C |
| IRINOTECAN CAMPTO® | L01B H | Carcinoma colorrectal localmente avanzado o metastásico, que haya recurrido o progresado después de un tratamiento con fluorouracilo. | 166957* (350 mg/m ² /ciclo) * para 1,7 m ² | C |
| RALTITREXED TOMUDEX® | L01B H | Tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado cuando la terapia 5-FU+FC es inaceptable o inapropiada. | 59925 (3 mg/m ²)* * para 1,7 m ² | C |
| REMIFENTANILO ULTIVA® | N01A2 H | Inducción y/o mantenimiento de la anestesia general. | 32-64 (0,5-1 mcg/kg)* * para 70 kg | B |
| RETEPLASA RAPILYSIN® | B01A H | Infarto agudo de miocardio, en las 12 primeras h después de la aparición de los síntomas. | 167500 (20 UI) | C |
| RILUZOL RILUTEK® | N07A H | Tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, para prolongar la vida o el tiempo de instauración de ventilación mecánica. | 1664 (100 mg) | B |
| SESTAMIBI DE ^{99m} Tc CARDIOLITE® | V04C2 H | Diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria, en la localización y diagnóstico del infarto de miocardio y en la evaluación de la función ventricular global o por regiones. | 35500 (1 vial) | |
| SEVOFLURANO SEVORANE® | N01A1 H | Inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños. | 20428 (1 envase) | B |
| TOPOTECAN | L01E | Carcinoma metastásico de ovario, | 177748 | C |

| | | | | |
|----------------------------|-----------|---|--|---|
| HYCANTIN® | H | después de fracaso de la terapia de primera línea o posteriores. | (7,5 mg/m ² /ciclo)* * para 1,7 m ² | |
| TRIMETREXATO NEUTREXIN® | L01B H | Tratamiento de neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> de carácter moderado a grave en pacientes con SIDA, en los que no responden a tratamiento convencional o está contraindicado. | 14756 (85 mg DDD) | B |

(1): Suspensión temporal por notificación de casos de hepatitis graves al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

(DH): Diagnóstico Hospitalario

(H): Uso Hospitalario

CLASIFICACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO

| | |
|-----------------|--|
| TIPO A*: | Novedad terapéutica excepcional El nuevo medicamento supone un tratamiento o diagnóstico eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o diagnosticada adecuadamente con algún medicamento existente. |
| TIPO A: | Importante mejora terapéutica El nuevo medicamento proporciona una mejora evidente, bien en cuanto a eficacia o a seguridad, de una enfermedad para la que existía ya tratamiento disponible. |
| TIPO B: | Modesta mejora terapéutica El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles en el mercado (menos reacciones adversas, menor coste del tratamiento, más cómodo para el paciente, útil en pacientes concretos). |
| TIPO C: | Muy pequeña o nula mejora terapéutica El nuevo medicamento es similar a uno o más fármacos ya disponibles en el mercado. El nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica), pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado. |

[Subir](#)
[Búsquedas](#)
[Sumario](#)
[Inicio](#)
[e-mail](#)