

MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE NOVEDADES TERAPÉUTICAS

INFORME

Nº: 1

Principio activo: Donepezilo

Especialidades: [Aricept](#)®

Fecha de la última revisión: Octubre 2000

Revisores: Horga JF, Zapater P.

CONTENIDO

Ficha informativa

Informe y Evaluación

Ficha Técnica remitida por el laboratorio:

- [Aricept](#)®

ELABORADO POR:

Unidad de Farmacología Clínica

Hospital General Universitario de Alicante

Dirección General para la Prestación Farmacéutica

FICHA INFORMATIVA

FICHA Nº: 1 DONEPEZILO (DCI); Aricept®

Última Actualización: Octubre 2000



LEYENDA		Nuevo agente terapéutico o nueva indicación		Avance Terapéutico
		Nuevo fármaco de un grupo		No Avance Terapéutico
		Nueva especialidad o genérico		Medicamento Especial
		Grupo farmacológico		

EFICACIA

Mejoría en la escala ADAS-cog de pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada, ≥ 50 años, en una magnitud media significativamente superior al placebo (1.5-3.2), pero que no alcanza un valor medio clínicamente relevante (4 puntos sobre 70 de la escala). Alguna mejoría en otras escalas.

TOXICIDAD MÁS RELEVANTE

Náuseas (17-22%), diarrea (13-17%), insomnio (18%), vómitos (10%), fatiga (8%) y calambres musculares (8%). Riesgos digestivos, cardiacos y neurológicos como colinomimético.

COSTE / EFICACIA

No aumenta el coste/eficacia frente a placebo, si se usa de modo justificado en su indicación y en función de la respuesta, lo que implica su prescripción y evaluación inicial por un experto en Alzheimer. Coste elevado en uso indiscriminado. No se ha comparado con otros tratamientos.

INDICACIONES AUTORIZADAS

Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer de intensidad leve-moderada.

APORTACIONES PRINCIPALES

Cómoda administración, riesgo aceptable de toxicidad en los pacientes que responden al tratamiento, eficacia modesta pero estadísticamente significativa

Mecanismo de Acción y Farmacocinética

Donepezilo es un inhibidor reversible y mixto (competitivo→ no competitivo) de la acetilcolinesterasa (Ache). Su selectividad para Ache (sobre todo de SNC e intestino) es muy elevada. Su biodisponibilidad oral es del 100% y no se modifica con la comida. El incremento del AUC y C_{máx} es lineal con el incremento de dosis (hasta 10 mg/día). La T_{máx} es de 2.5-5 h. Se une a albúmina y α 1-glicoproteína ácida plasmáticas en un 96%; su volumen de distribución es de 800L. Se metaboliza en el hígado por los citocromos P450 2D6 y 3A4; de sus 4 principales metabolitos, uno (6-O-desmetil-donepezilo) es activo. Donepezilo y sus metabolitos se eliminan por la orina en un 57%, el 17% sin modificar; su vida media de eliminación es de 70-80 h. Ketoconazol, quinidina y cimetidina disminuyen su metabolismo. Su farmacocinética no se modifica significativamente por el sexo, edad o tabaco; en ancianos, e insuficientes renales o hepáticos se enlentece su eliminación de modo valorable, pero no estadísticamente significativa (Nordberg y Svensson, Drug Safety 1998, 19:465; Dooley y Lamb, Drugs Aging 2000,16:199).

Eficacia

Varios ensayos clínicos doble ciego (Rogers y Friedhoff, Dementia 1996, 7:293; Rogers y col, Neurology 1998, 50:136; Rogers y col, Arch Int Med 1998, 158:1021; Burns y col, Dement Geriatr Cogn Disord 1999, 10:237; Greenberg y col, Arch Neurol 2000, 57:94), que han incluido casi 2000 pacientes, con una duración entre 6 y 24 semanas, han establecido que 5-10 mg/día de donepezilo es más efectivo que placebo en evitar el deterioro de la enfermedad de Alzheimer, en base a las medidas de ADAS-cog, y otros test normalizados, como CIBIC-plus. El valor medio de la magnitud de esta mejora en el ADAS-cog es de 1.5-2.5 a 2.2-3.2 (para 5 y 10 mg/día respectivamente), que no es clínicamente relevante (debería ser de al menos 4 puntos en el ADAS-cog), pero puede serlo para algunos pacientes. No se han publicado estudios comparativos con otros fármacos utilizados en la enfermedad de Alzheimer.

Seguridad

Los eventos adversos más frecuentemente detectados en los ensayos clínicos, y con una frecuencia superior a placebo, han sido náuseas (17-22%), diarrea (13-17%), insomnio (18%), vómitos (10%), fatiga (8%) y

calambres musculares (8%), que quizás sean menores si el incremento de la dosis hasta 10 mg/día se realiza lentamente (6 semanas). En los ensayos clínicos prolongados, los eventos adversos G-I y neurológicos alcanzan al 36-38% de pacientes tratados con donepezilo, frente al 24-29% de casos con placebo. Eventos adversos raros pero graves, potencialmente relacionados con donepezilo, son úlcus péptico, hemorragia G-I, síncope, trastorno isquémico transitorio, arritmias, convulsiones y trastornos psiquiátricos. A diferencia de tacrina no se ha demostrado su hepatotoxicidad, pero se han notificado casos de disfunción hepática; si aparece ésta, debe suspenderse el tratamiento (no presenta efecto rebote). Utilizar anticolinérgicos tipo atropina en caso de sobredosificación con síntomas colinérgicos. No se ha demostrado teratogenicidad ni trastornos del desarrollo, pero no está indicado durante embarazo y lactancia por falta de estudios en humanos.

Pauta terapéutica e indicaciones

Donepezilo ha sido aprobado sólo para su uso en el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer de intensidad leve-moderada. La dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 5 mg/día en una dosis, con o sin comida, por la noche justo antes de acostarse; si la respuesta al cabo de un mes es insuficiente puede elevarse hasta 10 mg/día en una dosis. No es obligado a priori ajustar dosis en insuficiencia renal y hepática leve-moderada ni en ancianos. Precaución/vigilancia: anestesia con succinilcolina, trastornos del ritmo cardíaco, trastornos G-I o de la micción, asma. Evitar otros colinomiméticos. No se conoce su farmacocinética ni farmacodinamia en niños ni adolescentes.

Coste del tratamiento

El coste es de 600-750 pts/día (5-10 mg/día)

Lugar en la terapéutica

Donepezilo no se ha comparado con otros tratamientos activos. Su administración cómoda y su toxicidad no excesiva favorecen su frecuente prescripción. Es un tratamiento sintomático y paliativo, no curativo. Su elevado coste y su limitada eficacia determinan que debe ser prescrito por un experto en Alzheimer, que debe considerar en cada caso la respuesta prevista y la obtenida con este tratamiento, y la justificación de su inicio y mantenimiento.

INFORME Y EVALUACIÓN

Informe N°: 1

Fármaco: DONEPEZILO

Denominación química: 2-[4-(fenilmetil)-4-piperidil]-5,6-dimetoxi-1-indanodiona
Composición cuantitativa: H 7.70% C 75.60% N 3.63% O 12.65%
Fórmula empírica: C₂₄H₂₉NO₃
Peso molecular: 379.50

Fuente: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>

Especialidades que contienen DONEPEZILO en España:

<u>Clase</u>	<u>Código</u>	<u>Nombre</u>
ESPEC.	664060	ARICEPT 10 MG 28 COMPR RECUB
ESPEC.	600254	ARICEPT 10 MG 50 COMPR RECUB
ESPEC.	664078	ARICEPT 5 MG 28 COMPR RECUB
ESPEC.	600247	ARICEPT 5 MG 50 COMPR RECUB

Fuente: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>

Nombres del fármaco durante el desarrollo preclínico:

E-2020 (Dooley y Lamb, 2000)

Indicaciones autorizadas en España: Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer en sus formas leves a moderadas.

Grupo Terapéutico N06D1A: MEDICAMENTOS CONTRA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Fuente: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>

Dispensación: Receta médica

Diagnóstico Hospitalario

Coste de las especialidades de Donepezilo en España:

<u>Especialidad</u>	<u>Laboratorio</u>	<u>PVP (IVA incl.):</u>	<u>Fecha de alta</u>
ARICEPT 10 MG 28 COMPR RECUB	456: PFIZER	21003 Pts	1/1/98
ARICEPT 10 MG 50 COMPR RECUB (Env. Clínico)	456: PFIZER	28346 Pts	1/5/98
ARICEPT 5 MG 28 COMPR RECUB	456: PFIZER	16797 Pts	1/1/98
ARICEPT 5 MG 50 COMPR RECUB (Env. Clínico)	456: PFIZER	22481 Pts	1/5/98

Fuente: <http://www.cof.es/bot/farma.htm>

INDICE

	Página
INDICE	6
A) Introducción	7
1.-Mecanismo de acción y grupo farmacológico	7
2.-Farmacocinética	9
2.1.- Absorción	9
2.2.- Distribución	9
2.3.- Metabolismo y excreción	9
2.4.- Farmacocinética: potenciales factores modificadores.....	9
B) Eficacia.....	10
B.1.) Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer	10
1.- Eficacia frente a placebo.....	10
▪ Pacientes	10
▪ Variables de eficacia	12
▪ Diseño de los estudios.....	15
▪ Magnitud del efecto.....	15
2.- Ensayos clínicos comparativos con otros fármacos.	14
B.2.) Tratamiento de otras patologías	14
C) Seguridad.....	15
1.- Descripción	15
▪ Teratogénesis.....	15
▪ Eventos adversos frecuentes	15
▪ Eventos adversos potencialmente graves	16
▪ Eventos adversos comparativos.....	16
2.- Contraindicaciones y precauciones	17
▪ Contraindicaciones	17
▪ Precauciones.....	17
3.- Interacciones	17
D) Pauta terapéutica e indicaciones	17
E) Farmacoeconomía	18
1.- Estudios de Farmacoeconomía.....	18
2.- Precios comparativos.....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
FICHA TÉCNICA REMITIDA POR EL LABORATORIO	23

Informe Nº: 1

Fármaco: **DONEPEZILO**

A) Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia, y se trata de una enfermedad cerebral degenerativa primaria de etiología desconocida. Generalmente aparece en la etapa final de la vida, presentando un aumento en la pérdida de memoria que evoluciona a un deterioro global del conocimiento, la orientación, la capacidad lingüística y del razonamiento. El curso clínico, que es muy variable para distintos pacientes, se asocia a una discapacidad creciente y dependencia de cuidadores.

La acetilcolina es un importante neurotransmisor implicado en las funciones de memoria, y las anomalías de la función colinérgica son un componente importante de las múltiples disfunciones en la neurotransmisión cerebral que se presentan en pacientes con EA. Un modo de tratar de reducir el impacto de estas disfunciones es disminuir la hidrólisis de acetilcolina inhibiendo la enzima principal encargada de su catabolismo, la acetilcolinesterasa (Ache). Donepezilo es uno de los inhibidores de acetilcolinesterasa (Ache) de desarrollo reciente.

1.- Mecanismo de acción y grupo farmacológico

Donepezilo pertenece al grupo de los fármacos agonistas colinérgicos (colinomiméticos) indirectos, inhibidores de la Ache de tipo reversible; su grupo terapéutico es el de medicamentos contra la enfermedad de Alzheimer (EA). La Ache es una de las enzimas más rápidas del organismo, su función fisiológica principal es hidrolizar la acetilcolina liberada en la unión neuroefectora, y se encuentra en agrupaciones de diversas formas (homoméricas, heteroméricas) y en distintos niveles de agrupaciones moleculares de la unidad enzimática (G1, G2, G4). La inactivación farmacológica de la Ache cortical potenciará el efecto de la reducida acetilcolina que liberan los pacientes con EA (debido a la degeneración de sus vías colinérgicas centrales), y así el mantenimiento de la transmisión colinérgica podría, por un lado, mejorar las funciones corticales de estos pacientes (cognitivas y conductuales), y, por otro, enlentecer la degeneración neurítica y la muerte neuronal (Krall y cols, 1999; Robert y cols, 1999; Cummings, 2000; Emilien y cols, 2000).

Existen actualmente en el mercado español y europeo tres inhibidores de Ache con indicación autorizada para el tratamiento sintomático de la EA. Las diferencias básicas entre ellos (no se han comparado en ensayos clínicos de eficacia) se exponen en las tablas 1 y 2 (Krall y cols 1999; Nordberg y Svenson, 1998; Mayeux y Sano, 1999; Weinstock, 1999; Cummings, 2000)

Tabla 1. Inhibidores de la Ache con indicación autorizada para el tratamiento de la EA.

Fármaco	Estructura química	Reversibilidad en la inhibición de Ache	Competitividad
Tacrina	Acridina	Reversible	Competitivo/ no competitivo (mixto)
Donepezilo	Piperidina	Reversible	Mixto
Rivastigmina	Carbamato	Pseudoirreversible	No competitivo

Tabla 2. Selectividad de los inhibidores de Ache con indicación autorizada para el tratamiento de la EA, respecto a las distintas enzimas que metabolizan la acetilcolina, Ache y butirilcolinesterasa (Buche)

Fármaco	Inhibición de Ache frente a Buche				Estimación global
	Nordberg 1998	Weinstock 1999	Mayeux 1999	Cummings 2000	
Tacrina	=	<	=	<	<
Donepezilo	>>	>	>	<	>
Rivastigmina	>	=	>	>	≥

Como puede observarse en la tabla 2, y debido a que distintos estudios utilizan distintas fuentes biológicas de las enzimas, es difícil establecer sin lugar a dudas y con precisión absoluta las diferencias entre los tres inhibidores respecto a su selectividad por Ache frente a Buche (otra hidrolasa que metaboliza activamente la acetilcolina, más importante a nivel extrasináptico), lo que se refleja en la distinta información que se ofrece en distintos artículos de revisión de diferentes autores. Por otra parte, tampoco está claro cuales son en realidad las consecuencias y la trascendencia clínica de estas diferencias para el tratamiento de la EA o en la toxicidad que presentan. Por ejemplo, se ha tratado de predecir la toxicidad digestiva y/o cardiaca de estos fármacos en función de la selectividad o preferencia por la inhibición de Ache frente a Buche, pero esta suposición no parece aún confirmada (tabla 3; Nordberg y Svensson, 1998; Weinstock, 1999; Cummings, 2000). Algunos autores consideran que la diferente actividad inhibitoria de donepezilo frente a las distintas isoformas o agrupaciones de Ache (el efecto inhibitor se focaliza en cerebro e intestino delgado, mientras que apenas parece actuar en corazón y músculos) podría explicar que este fármaco presente menos toxicidad que tacrina, que sí actúa en corazón y músculo estriado (Bryson y Beinfeld, 1997; López-Pousa y Lombardía, 1999).

Tabla 3.-Selectividad de los inhibidores de Ache y toxicidad digestiva o cardiaca.

Fármaco	Selectividad Ache/Buche	Toxicidad	
		Digestiva	Cardiaca
Tacrina	≤	++++	+
Donepezilo	>	++	-
Rivastigmina	≥	++	--

Tampoco se ha establecido con claridad si el tipo de reversibilidad en la inhibición de Ache presenta alguna diferencia clínicamente relevante en el tratamiento sintomático de la EA.

Donepezilo, a dosis de 0.5 y 2 mg/kg, vía subcutánea, aumenta en ratas las concentraciones extracelulares de noradrenalina en un 50-100% en la corteza cerebral. La dosis de 2 mg/kg también aumenta en un 80% las concentraciones de dopamina. La serotonina no se modificó en estos estudios (Dooley y Lamb, 2000).

Tras 6 semanas de tratamiento con donepezilo 5 mg/d, la inhibición de Ache en hematíes fue del 64%; con dosis de 10 mg/d se inhibió el 77% de la Ache en hematíes, y esta inhibición llegó hasta el 90% en tratamientos prolongados (Rogers y cols, 1998a, 1998b).

2.- Farmacocinética.

2.1.- Absorción.

Donepezilo se absorbe por vía oral; tras una dosis única de 5-10 mg/kg, alcanza una concentración plasmática máxima (C_{máx}) de 7-26 µg/l, respectivamente, a las 2.5-5 h de su administración.

2.2.-Distribución.

Se une ampliamente (96%) a proteínas plasmáticas (75% a albúmina y 21% a α1-glicoproteína ácida). No hay datos disponibles de su distribución, particularmente a sistema nervioso central, pero sí sabemos que su cinética es bicompartimental y su volumen de distribución es aproximadamente de 800 litros.

2.3.- Metabolismo y excreción

Su vida media de eliminación es de 70-80 h, y administrado en dosis múltiples de 5 mg/d, en una sola toma, alcanza concentraciones en equilibrio estacionario a los 15 días de tratamiento, en concentraciones máximas de 30 µg/l. Sólo el 17% de una dosis de donepezilo se elimina por orina sin metabolizar; el metabolismo tiene lugar en el hígado, principalmente por oxidación (isoenzimas P450 tipos CYP2D6 y CYP3A4) y glucuronconjugación. Debido a eso, sufre un importante metabolismo en primer paso. Sus principales metabolitos son 6-O-desmetil-donepezilo, con actividad farmacológica similar a donepezilo, y otros metabolitos no activos en el mismo sistema que donepezilo (Nordberg y Svensson, 1998; Dooley y Lamb, 2000). El AUC aumenta linealmente con la dosis hasta 10 mg/d (Nordberg y Svensson, 1998; Dooley y Lamb, 2000).

2.4.-Farmacocinética: potenciales factores modificadores

No parece que el sexo, la edad ni el hábito tabáquico modifique de modo relevante la farmacocinética de donepezilo. (Ficha técnica del producto).

Su vida media de eliminación aumenta en ancianos en más de un 60% respecto a los voluntarios jóvenes (Dooley y Lamb, 2000). Según un estudio japonés, la comida no parece alterar la biodisponibilidad de donepezilo (Bryson y Benfield, 1997).

La farmacocinética de donepezilo se modifica en insuficiencia renal o hepática, pero aunque la eliminación se enlentece, y aumenta el volumen de distribución, estos cambios no alcanzan valores estadísticamente significativos. Sólo la C_{máx} es significativamente mayor en pacientes con cirrosis hepática (Tiseo y col, 1998c; Dooley y Lamb, 2000).

En relación con los otros inhibidores de Ache, las principales diferencias farmacocinéticas se exponen en la tabla 4 (Nordberg y Svensson, 1998)

Tabla 4.- Perfil farmacocinético de distintos inhibidores de Ache

Fármaco	Tacrina	Donepezilo	Rivastigmina
Biodisponibilidad oral	17-37	100	40
T máx (h)	1-2	3-5	0.5-2
T1/2 eliminación (h)	1.3-7	70-80	0.6-2
Efecto de la comida	Sí (enlentece la absorción)	No	Sí (enlentece la absorción)
Metabolismo	CYP1A2;CYP2D6	CYP2D6;CYP3A4	No por C-P450
Metabolitos	5; uno activo	4; uno activo	1
% excreción urinaria	<3	17	La mayor parte, como metabolito

B.- Eficacia

B.1:- Tratamiento de la EA

1.- Eficacia frente a placebo.

El efecto de donepezilo en el tratamiento sintomático de la EA se ha evaluado en cinco ensayos clínicos controlados frente a placebo (Rogers y col, 1996; Rogers y col, 1998 a, Rogers y col, 1998 b, Burns y col, 1999, Greenberg, 2000). Se ha publicado además un estudio de extensión del ensayo de Rogers y col de 1996, de larga duración (Rogers y col, 2000). Las tablas 5 y 6 recogen sucintamente las características principales de estos ensayos.

Pacientes

Como puede observarse en las tablas 5 y 6, en los cinco ensayos clínicos controlados se incluyeron un total de 1980 pacientes (1362 tratados con donepezilo), hombres y mujeres, mayores de 50 años, sujetos a tratamiento y evaluación durante 6-24 semanas. De estos pacientes, completaron el periodo previsto de tratamiento con donepezilo entre el 76 y el 88%. Los pacientes presentaban EA leve-moderadamente severa, valorada mediante MMSE (Mini-Mental Status

Tabla 5.- Características de los 5 ensayos clínicos de corta duración y del estudio de extensión, que valoran la eficacia de donepezilo en el tratamiento de la EA. MMSE: Mini-Mental Status Evaluation; CDR: Clinical Dementia Rating; ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; CGIC: Clinical Global Impression of Change; CIBIC-plus: Clinician's Interview-Based Impression of Change; CDR-SB: Clinical Dementia Rating Scale-Sums of Boxes; QoL: Quality of life; ADL: Activities of Daily Living; IDDD: Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia. El estudio F se realizó en 133 pacientes que finalizaron el ensayo A de 1996.

Autores	Rogers, 1996 A	Rogers, 1998a B	Rogers, 1998b C	Burns, 1999 D	Greenberg 2000 E	Rogers, 2000 F
Duración (semanas)	12	24	12	24	6	98
Dosis/día	1,3 ó 5 mg	5 ó 10 mg	5 ó 10 mg	5 ó 10 mg	5 mg	5 ó 10 mg
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	No
Doble ciego	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Diseño	Paralelo	Paralelo	Paralelo	Paralelo	Cruzado	Seguimiento
Sujetos: número	161	473	468	818	60	133 (del ensayo A)
Edad	55-85	>50	>50	>50	75± 10	55-85
Sexo	Ambos	Ambos	Ambos	Ambos	Ambos	Ambos
Criterios inclusión:						
MMSE	≥10 ≤26	≥10 ≤26	≥10 ≤26	≥10 ≤26	22 ± 4	
CDR			1-2	1-2		
Gravedad EA	Leve-Moderadamente severa	Moderada	Moderada	Leve-Moderadamente severa	Moderada	
Criterios exclusión:						
Otras enf neuropsiq	Sí		Sí			
Patología sistémica	Sí	Sí	Sí	Sí	¿?	
Otros	Drogas ↓ B12 ↓ á. Fólico	Antiepilépticos (-) Ache	F. psicoactivos ↓ B12 ↓ á. fólico	↓↓visión ↓↓auditiva	Contraindicado	
Medida: Variables						
Primarias	ADAS-cog CGIC	ADAS-cog CIBIC-plus	ADAS-cog CIBIC-plus	ADAS-cog CIBIC-plus	ADAS-cog	ADAS-cog CDR-SB
Secundarias más importantes	MMSE CDR-SB QoL ADL	MMSE CDR-SB QoL	MMSE CDR-SB QoL IDDD			

Tabla 6.- Resultados de los ensayos clínicos expuestos en la tabla 5. Abreviaturas: ver tabla 5. *= diferencia significativa frente a placebo.

Ensayo	A	B	C	D	E	F
ADAS-cog Basal	27-29	26-27.5	25-26	----	18.5 ± 7.5	27.4
ADAS-cog Donepezilo – Placebo (diferencia)	2.1-3.2*	2.5-2.9*	2.5-3.1*	1.5-2.9*	2.2*	-----
ADAS-cog final						↓ 5-8/año
ADAS-cog: Dosis-	Sí	Sí	-----	Sí	-----	

Dependiente						
CGIC	Tendencia Favorable					
CIBIC plus		Mejoría*	Mejoría*	Mejoría*		
MMSE	↑ 5 mg	↑ 5 y 10 mg	↑ 5 y 10 mg			
ADL	↑					
QoL	Similar	Similar	Similar			
CDR-SB	↑	↑ 5 y 10 mg	Similar	↑ 5 y 10 mg		
IDDD				↑ 10 mg		
Abandonos (%) :					15	71
Placebo	12.5	20	7.1	20		
Donepezilo	12.3	24	14.2	24		
↑ al ↑ dosis	No	Sí	Sí	Sí		

Examination) con una puntuación entre 10 y 26, y una valoración mediante la subescala cognitiva de la EA (ADAS-cog) entre 25 y 29 puntos (ver más adelante). Los criterios de exclusión se indican en la tabla 5. La lista de exclusiones es bastante extensa y consistente en los distintos estudios. Se excluyeron pacientes con evidencia de diabetes melitus insulín-dependiente u otros trastornos endocrinos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva o enfermedades gastrointestinales, hepáticas o cardiovasculares no controladas clínicamente relevantes. También se excluyeron pacientes con conocida hipersensibilidad a los inhibidores de Ache o que habían tomado tacrina u otros fármacos en investigación durante el mes anterior al comienzo del estudio. No se permitía la administración concomitante de medicamentos como anticolinérgicos, antiepilépticos, antidepresivos o antipsicóticos. Los fármacos psicoactivos fueron prohibidos o parcialmente restringidos.

Variables de eficacia

Como se indica en la tabla 5, una de las variables primarias de eficacia presente en todos los estudios ha sido la puntuación en la escala ADAS-cog, que evalúa los déficits cognitivos más frecuentemente observados en pacientes con EA, y ha sido diseñada específicamente para ellos. Esta escala utiliza 11 apartados para evaluar la severidad del deterioro de diferentes funciones: memoria, lenguaje, orientación, razonamiento, etc. El rango de puntuación varía desde 0 (sin deterioro) hasta 70 (deterioro severo). La FDA recomienda esta variable como objetivo primario en los ensayos clínicos de pacientes con EA (Mayeux y Sano, 1999; Dooley y Lamb, 2000; Birks y Melzer, 2000)

La segunda variable utilizada como objetivo primario de evaluación ha sido la denominada Clinicians Interview-Based Impression of Change (CIBIC-plus). Se trata de una puntuación global utilizada para evaluar la severidad y progresión de la enfermedad, y reúne una entrevista estructurada con el paciente y los cuidadores, síntomas generales, nivel de conocimiento, comportamiento y actividades de la vida diaria (Mayeux y Sano, 1999; Dooley y Lamb, 2000; Birks y Melzer, 2000)

Finalmente, otras variables utilizadas como objetivo primario de evaluación en algunos ensayos han sido las siguientes: Clinical Global Impression of Change (CGIC), que puntúa de 1 a 7 en base a la experiencia global que el investigador tiene con el paciente; Clinical Dementia Rating Scale-Sums of Boxes (CDR-SB), que evalúa la

progresión sintomática de la enfermedad de modo global, en base a la suma de 6 apartados distintos (Mayeux y Sano, 1999; Dooley y Lamb, 2000).

La evaluación de todos los pacientes se realiza mediante un análisis por intención de tratar, tras recibir el paciente al menos una dosis del fármaco y siempre que se disponga de al menos una evaluación posterior. No todos los ensayos tienen poder suficiente para detectar diferencias en la eficacia de las dosis de 5 y 10 mg/día

El último de los estudios señalados no es un ensayo clínico controlado, sino que evalúa el efecto de la administración crónica de 5-10 mg/día de donepezilo durante 98 semanas. Los pacientes estudiados fueron 133 de los 141 que finalizaron el estudio de Rogers y col, 1996. Al final, más del 90% de los pacientes que permanecían en el estudio estaban siendo tratados con 10 mg/día. El objetivo primario del estudio fue la evaluación de los cambios en la puntuación de la escala ADAS-cog.

Diseño de los estudios

De los estudios a corto plazo, sólo el de Greenberg y col. es de tipo cruzado. El resto son paralelos, doble ciego, de 12-24 semanas de duración, en los que se comparan dos o tres dosis diferentes de donepezilo frente a placebo, y, por tanto, evalúan en paralelo a tres o cuatro grupos de pacientes. Excepto en el primer estudio (Rogers y col, 1996), las dosis de donepezilo evaluadas fueron 5 y 10 mg/día en una sola toma.

Magnitud del efecto

En los pacientes señalados, donepezilo, en dosis de 5-10 mg, produce un efecto positivo que es mayor que el de placebo, y estadísticamente significativo frente a este grupo, en la puntuación de la escala ADAS-cog. La diferencia media en la puntuación frente a placebo es por lo general de 1.5 a 2.5 puntos para la dosis de 5 mg, y de 2.2 a 3.2 para la dosis de 10 mg. Aunque esta diferencia es estadísticamente significativa, su significación o relevancia clínica se ha puesto en duda (Anónimo, 1997; Mayeux y Sano, 1999; Dooley y Lamb, 2000). Los argumentos en que se fundamentan estas dudas son los siguientes: la puntuación media anual de empeoramiento en la escala ADAS-cog, en pacientes sin tratamiento, es del 4-5% en un periodo de 6 meses, y generalmente se acepta que es necesario una mejoría de al menos 4 puntos en esta escala para considerar que la mejoría del paciente es clínicamente relevante (Stern y col, 1994; Dooley y Lamb, 2000). Esto significa que un 38% de los pacientes tratados con 5mg alcanzan esa eficacia clínica, y un 60% de los que reciben 10 mg/día; de los tratados con placebo, sólo el 27-30% alcanza esa puntuación. El 80% de los pacientes tratados con donepezilo no modifican su puntuación ADAS-cog en 12-24 semanas, frente al 58% con placebo.

El estudio de seguimiento prolongado (Rogers y col., 2000) muestra cómo, a pesar del tratamiento prolongado con donepezilo, los pacientes empeoran transcurridos los primeros meses, de modo paralelo a lo que se sabe que sucede en la población no tratada (Stern y col, 1994); así pues, el efecto neto de donepezilo parece consistir en retrasar 3-6 meses el deterioro cognitivo de la EA (Anónimo, 1997). Este estudio, como el presentado en un congreso por Pratt (1999), también de extensión y seguimiento prolongado tras un ensayo clínico, es un ensayo no ciego y no controlado. En ambos estudios el 90-95% de pacientes reciben finalmente 10 mg/día de donepezilo, y la duración de la mejoría o estabilización de la respuesta es de 9-11 meses en la puntuación ADAS-cog, y 6-9 meses en la puntuación CDR-SB. La falta de

control en estos estudios, la selección de los pacientes y la pérdida elevada de pacientes con el paso del tiempo, hacen que la evidencia de las conclusiones finales no sea claramente probatoria. Pfizer nos ha facilitado dos comunicaciones a congresos (Winblad y col, 1999; Doody y col, 2000) en las que se presentan dos estudios doble ciego, controlados con placebo. En ninguno de los dos se evalúa a los pacientes mediante la escala ADAS-cog, y los dos analizan la respuesta al tratamiento tras un año de administrar placebo ó 5-10 mg/día de donepezilo a pacientes con EA leve-moderada. Estos estudios concluyen que en los pacientes tratados con donepezilo existen mejorías significativas en las escalas de evaluación (no aportan datos numéricos), y un retraso de 5 meses en el deterioro funcional, medido como reducción en el 20% del ADL. Será interesante evaluar estos estudios cuando se publiquen en formato completo, por ser los primeros ensayos controlados de eficacia a largo plazo.

En los ensayos controlados, el comienzo del beneficio (diferencia donepezilo-placebo estadísticamente significativa) se percibe tras tres semanas de tratamiento. La supresión del fármaco no parece producir efecto rebote, y el deterioro sigue el patrón habitual en estos pacientes tras dejar de tomar esta medicación. No se han detectado, en general, diferencias estadísticamente significativas en la puntuación ADAS-cog entre los grupos tratados con 5 ó 10 mg de donepezilo.

La evaluación de otras variables no aporta ninguna información más favorable a donepezilo que el ADAS-cog. De todos modos, la valoración del efecto de una intervención terapéutica en pacientes con EA no es fácil en absoluto. De hecho, el significado de los cambios en otros test es tanto o más difícil de evaluar que los antes señalados. Ante las críticas aparecidas en diversas publicaciones durante 1997, tras las primeras publicaciones de ensayos clínicos con donepezilo, que señalaban la escasa magnitud del beneficio previsto, el laboratorio responsable del desarrollo del producto (Pfizer) argumentaba que, a pesar de todo, no puede limitarse a los pacientes el acceso a un fármaco que podría ser de utilidad para ellos (Hooper y Whitehead, 1997).

2.- Ensayos clínicos comparativos con otros fármacos

No existen publicaciones de estudios comparativos de donepezilo frente a otros tratamientos activos en la EA, pero sí existen algunos datos de asociaciones farmacológicas con donepezilo en el tratamiento de la EA, aunque estos son aún muy poco sólidos. Tras 16 semanas de tratamiento con donepezilo, sertralina parece bien tolerada, según un estudio no controlado, aunque esta asociación no produce una mejoría del trastorno cognitivo (Shua-Haim y col, 1998). Tampoco la asociación con vitamina E mejora la respuesta a donepezilo, aunque por otra parte esta combinación no parece aumentar la toxicidad del inhibidor de Ache (Sobow y col, 1999). Una comunicación en forma de abstract sugiere que en mujeres postmenopáusicas tratadas con estrógenos donepezilo produce una respuesta superior a las no tratadas con estas hormonas (Relkin y col, 1999).

B2.- Tratamiento de otras patologías

Se ha evaluado el efecto de donepezilo en algunos estudios, y generalmente en pacientes aislados, en diversas patologías como la enfermedad de Huntington, enfermedad bipolar, síndrome de Down, parasomnias, esquizofrenia, patología obsesivo-compulsiva, síndrome de Tourette, o pérdida de memoria inducida por psicotropos. La información publicada hasta ahora es excesivamente escasa y poco

valorable, por lo que no se comentará en este informe (Kaufer y col, 1998; Shea y col, 1998; Taverni y col, 1998; Aarsland, 1999; Burke y col, 1999; Burt y col, 1999; Hoopes, 1999; Jacobsen y Comas-Díaz, 1999; Kishnani y col, 1999; Ringman y col, 1999; Schwarzkopf y col, 1999; Wengel y col, 1999; Fernández y col, 2000; Goldman y col, 2000; Rish y col, 2000; . Ya que donepezilo sólo se ha autorizado en España para el tratamiento de la EA, su empleo en otros pacientes debe seguir el cauce legal de *uso compasivo*.

C.-Seguridad

1.- Descripción

▪ **Teratogénesis**

Estudios realizados en ratas y conejos no han mostrado evidencia de potencial teratogénico con donepezilo. No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Categoría C de fármacos y embarazo. (Physicians' Desk Reference 2000).

▪ **Eventos adversos frecuentes**

Donepezilo es relativamente bien tolerado, y la mayor parte de los efectos adversos que produce son esperables, de tipo colinérgico, leves y transitorios, aunque ocasionalmente son moderadamente severos (Dooley y Lamb, 2000). En los ensayos clínicos en que se ha evaluado la eficacia de donepezilo se han incluido casi 2000 pacientes, de los cuales 1362 recibieron tratamiento con donepezilo durante 6-24 semanas. La incidencia global de efectos adversos fue del 67-79% en los pacientes tratados con 5 mg/día de donepezilo, del 78-86% en los tratados con 10 mg/día, y del 65-76% en los tratados con placebo (Rogers y col, 1996; Rogers y col, 1998 a, Rogers y col, 1998 b, Burns y col, 1999, Greenberg, 2000).

Los eventos adversos más frecuentemente detectados durante los ensayos clínicos señalados en los pacientes tratados con donepezilo fueron náuseas, diarrea y cefalea. Los efectos adversos que se presentaron con una frecuencia $\geq 5\%$, y al menos dos veces superior a la frecuencia en el grupo placebo, fueron náuseas (17-22%), diarrea (13-17%), insomnio y parasomnia (8-18%), vómitos (5-17%), fatiga (5-8%), calambres musculares (6-8%), mareos (8-9%) y anorexia (4-8%). Con una frecuencia superior al 2%, y mayor que con placebo, se detectaron depresión, confusión y pérdida de peso. Algunos autores, en base a un estudio no controlado, sugieren que la incidencia de estos eventos puede ser reducida si se incrementa la dosis desde 5 hasta 10 mg/día lentamente, en un periodo de 6 semanas. En los ensayos clínicos prolongados, los eventos adversos G-I y neurológicos alcanzan al 36-38% de los pacientes tratados con donepezilo, habitualmente con 10 mg/día, frente al 24-29% de los pacientes tratados con placebo (Rogers y col, 2000).

Los pacientes abandonaron su participación en los ensayos clínicos por distintos motivos, el más importante de los cuales fue la aparición de eventos adversos. Los abandonos en el grupo placebo fueron del 1-10%, en el grupo de donepezilo 5 mg/día fueron del 4-9%, y en el de donepezilo 10 mg/día de 9-18%, claramente dosis-dependientes (Rogers y col, 1996; Rogers y col, 1998 a, Rogers y col, 1998 b, Burns y col, 1999, Greenberg, 2000). Sólo es diferente del grupo tratado con placebo, en términos estadísticamente significativos, el grupo tratado con donepezilo 10 mg/día (odds ratio 1.79, 95% CI 1.2_2.7), pero no el tratado con donepezilo 5 mg/día (odds ratio 0.8, 95% CI 0.5-1.2) (Birks y Melzer, 2000).

▪ Eventos adversos potencialmente graves

Entre los eventos adversos raros pero graves, potencialmente relacionados con donepezilo, encontramos síncope (2%), úlcus péptico, hemorragia G-I, trastornos isquémicos transitorios, afasia, arritmias (taquicardia, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculo-ventricular), convulsiones generalizadas y trastornos psiquiátricos (como alucinaciones, agitación y conducta agresiva). A diferencia de tacrina no se ha demostrado su hepatotoxicidad, pero se han notificado casos de disfunción hepática, incluyendo hepatitis; si aparece esta disfunción, debe suspenderse el tratamiento (recordemos que no presenta efecto rebote) (Dooley y Lamb, 2000; Ficha Técnica del producto).

▪ Eventos adversos comparativos

Como se ha comentado antes, se ha intentado relacionar la selectividad en la inhibición de Ache frente a BuChE, o de la inhibición de diferentes isoformas de Ache, con las posibles diferencias en los efectos adversos de los inhibidores de Ache, ya que esos efectos adversos son sobre todo efectos colinérgicos periféricos (Rogers y col, 1998 b; Weinstock, 1999; Dooley y Lamb, 2000). No obstante, esta hipótesis no está clarificada ni confirmada.

Aunque todos los inhibidores de Ache producen efectos adversos por hiperactividad colinérgica, éstos difieren en incidencia o gravedad. Tacrina y rivastigmina, a diferencia de donepezilo, no producen trastornos musculares, y esto se ha asociado a la inhibición preferente por donepezilo de Ache cerebral, o de la isoforma G1. Por otra parte, la mayor frecuencia e intensidad de efectos adversos se ha asociado a la velocidad de paso del fármaco al sistema nervioso central, que es mayor para tacrina y rivastigmina. La interferencia con la función hepática, un efecto aparentemente no relacionado con la inhibición de Ache, es mayor con tacrina y velnacrina, moléculas de base aminoacridina. La tabla 7 resume estos datos (Weinstock, 1999).

Tabla 7.- Efectos adversos de los inhibidores de Ache comercializados para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer, en pacientes con esta enfermedad, en dosis que mejoran significativamente la función cognitiva. Frecuencia del efecto adverso: -= 0 ó <5%; += 5-10%; ++=10-20%; +++= 20-50%; ++++= >50%.

Fármaco	Donepezilo	Rivastigmina	Tacrina
Náusea	+++	+++	+++
Vómito	++	++	++
Diarrea	++	++	++
Mareo	+	++	++
Cefalea	-	+	+
Dolor abdominal	-	+	+
Anorexia	+	+	++
Fatiga	+	+	-
Calambres musculares	+	-	-
Agitación	-	-	++
Hepatotoxicidad	-	-	+++

2.-Contraindicaciones y precauciones

▪ Contraindicaciones

Donepezilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco, a derivados de la piperidina o a los excipientes de la formulación (Ficha Técnica del producto). No debe administrarse durante el embarazo o la lactancia, por falta de estudios en humanos en estas circunstancias. No se sabe si donepezilo se excreta en la leche materna (Physicians' Desk Reference 2000).

▪ Precauciones

Ver punto 3 de interacciones farmacológicas en este apartado, y pauta terapéutica (apartado D). Debe tenerse precaución en pacientes con relajación muscular por succinilcolina, trastornos del ritmo cardiaco (enfermedad del seno coronario, bloqueo sinoauricular o aurículoventricular), trastornos gastrointestinales (enfermedad ulcerosa, pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos, obstrucción mecánica intestinal), trastornos de la micción y obstrucción urinaria, pacientes con glaucoma en ángulo cerrado, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Ficha Técnica del producto, Physicians' Desk Reference, 2000).

3.- Interacciones

No parece que donepezilo altere significativamente la farmacocinética de teofilina, digoxina o warfarina. Es posible que los inductores enzimáticos de CYP2D6 y CYP3A4 (fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina o fenobarbital) aumenten la velocidad de eliminación y disminuyan las concentraciones plasmáticas de donepezilo (ficha técnica del producto), pero estos datos, y su posible trascendencia clínica, no han sido comprobados.

Cimetidina (inhibidor de CYP2D6) aumenta un 10-15% el área bajo la curva (AUC) y la $C_{máx}$ de donepezilo, y ketoconazol las aumenta un 37% (Tiseo y col 1998 a y 1998b). Así pues, parece que CYP3A4 puede jugar un papel prioritario en el metabolismo de donepezilo, lo que plantea la posibilidad de que otros fármacos metabolizados por esta enzima, y que pueden inhibirla (itraconazol, eritromicina, ciclosporina, diltiazem, etc.), puedan tener los mismos efectos que ketoconazol, por lo que su utilización conjunta debe realizarse con precaución

Los inhibidores de Ache pueden presentar interacciones farmacodinámicas con relajantes musculares tipo succinilcolina, agonistas colinérgicos y fármacos con actividad anticolinesterásica. Como resultado de estas interacciones, y posiblemente también si se asocian a bloqueantes de receptores beta-adrenérgicos, pueden aparecer efectos vagotónicos que generarán, entre otras manifestaciones, bradicardia severa, sobre todo en pacientes con enfermedad del seno o con trastornos de la conducción supraventricular del impulso eléctrico cardíaco (Dooley y Lamb, 2000; Ficha Técnica del producto).

D.- Pauta terapéutica e indicaciones

Donepezilo ha sido aprobado en España únicamente para su uso en el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer de intensidad leve-moderada. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y sólo si se puede garantizar la toma regular del fármaco por el paciente (Ficha Técnica del producto). La dosis

recomendada es de 5 a 10 mg por vía oral, en una sola toma por la noche, ingerida con un vaso entero de agua, antes de acostarse, con o sin comida. La dosis inicial recomendada es de 5 mg, y se debe evaluar la respuesta del paciente tras 4-6 semanas de tratamiento. Si la respuesta fuese insatisfactoria, puede incrementarse la dosis a 10 mg/día, de nuevo en dosis única nocturna, si el paciente lo tolera (Dooley y Lamb, 2000; Ficha Técnica del producto). No se han publicado estudios con dosis mayores de 10 mg/día. Si no existe un beneficio terapéutico para el paciente, no debe continuarse con la administración de donepezilo, por lo que debe reevaluarse de forma regular la respuesta terapéutica al fármaco.

En pacientes ancianos, o con insuficiencia renal o hepática no es obligatorio ajustar la dosis a priori; pero es necesario tener en cuenta que, aunque desde el punto de vista poblacional los valores medios de la velocidad de eliminación no se incrementan en estos pacientes, en casos concretos sí puede suceder, lo que obliga a vigilar cuidadosamente a estos pacientes, y modificar o ajustar la dosis si es necesario. (Tiseo y col, 1998c; Dooley y Lamb, 2000).

La supresión del tratamiento, realizada por cualquier motivo (toxicidad, falta de respuesta, etc.), no produce efecto retirada o de rebote. El beneficio terapéutico previamente alcanzado, si es que se obtuvo, desaparece gradualmente en las 6 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento (Dooley y Lamb, 2000).

E.- Farmacoeconomía

1.- Estudios de farmacoeconomía

El coste del tratamiento de un paciente con EA es elevado, y su prevalencia también (3-10% de los mayores de 65 años, y 15-50% de los mayores de 85 años), por lo que el análisis farmacoeconómico de los medicamentos utilizados para su control debe ser analizado en detalle.

Se han realizado distintas evaluaciones del coste y efectividad de donepezilo en pacientes con EA (Small y col, 1998; Fillit y col, 1999; Neumann y coll, 1999; O'Brien y col 1999; ver revisión de Foster y Plosker, 1999). Aunque estos estudios presentan limitaciones importantes (entre ellas, que algunos utilizan para su análisis las publicaciones de ensayos clínicos ya realizados), lo que hace que sus conclusiones sean complejas y discutibles, la mayor parte de estos estudios parecen coincidir en algunos aspectos, lo que permite extraer conclusiones prácticas, aunque puedan modificarse si se publican nuevos datos que así lo aconsejen.

Así, puede decirse que la relación coste/efectividad de donepezilo depende en gran parte de la capacidad del fármaco para mejorar la actividad diaria del paciente con EA, reducir el gasto en cuidados como personal asistencial o ingreso en instituciones. La prescripción adecuada del fármaco (selección correcta de los pacientes a tratar, estadio leve-moderado de la enfermedad al inicio del tratamiento, respuesta adecuada del paciente al tratamiento) es importante para optimizar la relación coste/efectividad del mismo; en estas condiciones, dicha relación apenas se incrementa o reduce (Foster y Plosker, 1999; Dooley y Lambs, 2000). Un esquema de las recomendaciones del Standing Medical Advisory Committee del Reino Unido (1998) es el siguiente:

- El tratamiento sólo debe iniciarse por un especialista
- Debe evaluarse prontamente el cumplimiento y lo posible toxicidad del fármaco

- El tratamiento sólo debe continuar si se comprueba el beneficio para el paciente por parte del experto en EA
- Aún no hay datos suficientes sobre el beneficio a largo plazo

Aunque los beneficios de donepezilo en el control de la EA son modestos, apenas existen otras opciones para su tratamiento, y otros inhibidores de Ache aprobados para su empleo en EA no parecen presentar resultados claramente más favorables (López-Pousa y Lombardía, 1999; Mayeux y Sano, 1999; Cummings, 2000). Donepezilo no ha sido comparado directamente con otros inhibidores de Ache en términos de eficacia, toxicidad o coste, pero parece presentar mejor perfil de reacciones adversas que tacrina, especialmente en lo que se refiere al riesgo de hepatotoxicidad. Esto hace que las relaciones coste/eficacia y beneficio/riesgo de tacrina, cuando se comparan indirectamente con las de donepezilo en base a los datos de ambos obtenidos por separado y en estudios diferentes, parecen ser menos favorables (Foster y Plosker, 1999; Mayeux y Sano, 1999).

2.- Precios comparativos

En relación con rivastigmina, el coste medio del tratamiento se expone en la tabla 8.

Tabla 8.- Coste medio del tratamiento de la EA con inhibidores de Ache

Fármaco	Rivastigmina	Donepezilo
Dosis/día (mg)	6-12	5-10
Coste/día (pts)	683-1367	450-900

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anónimo. New dementia drug. <http://jr2.ox.ac.uk/bandolier/band40/b40-2.html> 1997
- Aarsland D. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a case study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:69-74.
- Birks JS, Melzer D. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease. *Cochrane library*. 2000. 2:1-11
- Bryson HM, Benfield P. Donepezil. *Drugs Aging* 1997; 10: 234-42.
- Burke WJ, Roccaforte WH, Wenger SP. Treating visual hallucinations with donepezil. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1117-8.
- Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, Rogers SL, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. The effects of donepezil in Alzheimer's disease-results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:237-44.
- Burt T, Sachs GS, Demopoulos C. Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45:959-64.
- Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000; 157:4-15.
- Doody RS, Mohs RC, Morris JC, Leni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD: Donepezil preserves activities of daily living in Alzheimer's disease patients: results from a 1-year placebo-controlled functional survival study. 52nd Ann Meeting Am Acad Neurol. San Diego, Cal, 2000.
- Dooley M, Lamb HM. Donepezil. A review of this use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2000; 16:199-231
- Emilien G, Beyreuther K, Masters CL, Maloteaux J-M. Prospects for pharmacological intervention in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57:454-9.
- Fillit H, Guterman EM, Lewis B. Donepezil use in managed medicare: effect on health care costs and utilization. *Clin Ther* 1999:2173-2185.
- Foster RH, Plosker GL. Donepezil. Pharmacoeconomic implication of therapy. *Pharmacoeconomics* 1999;16:99-114.
- Fernandez HB, Friedman JH, Grace J. Donepezil for Huntington's disease. *Movement disorders*. 2000;15:173-6.
- Goldman J, Horner M, Nahas Z, Palecko S, Kelly S, DeVane CL, George MS, Rish SC. Donepezil augmentation for cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1S-173S.
- Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gómez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, y cols. Donepezil therapy in clinical practice. A randomized crossover study. *Arch Neurol* 2000;57:94-9.
- Hooper P, Whitehead AM. Advertisements for donepezil. *BMJ* 1997; 1624.
- Hoopes SP. Donepezil for Tourette's disorder and ADHD. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:381-3
- Jacobsen FM, Comas-Díaz L. Donepezil for psychotropic-induced memory loss. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:698-704.

Kaufer DI, Catt KE, Lopez OL, DeKosky ST. Dementia with Lewy bodies: response of delirium-like features to donepezil. *Neurology*. 1998;51:1512.

Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Krishann KRR. Cholinergic therapy for Down's syndrome. *Lancet*. 1999;353:1064-5.

Krall WJ, Sramek JJ, Cutler NR. Cholinesterase inhibitors: a therapeutic strategy for Alzheimer disease. *Ann Pharmacoter* 1999; 33:441-50.

López-Pousa S, Lombardía C. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa. *Neurología* 1999; 14:180-8

Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1670-9.

Neumann PJ, Hermann RC, Kuntz KM, Araki SS, Duff SB, Leon J, y cols. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52:1138-45

Nordberg A, Svensson AN. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Safety* 1998; 19:465-80.

O'Brien BJ, Goeree R, Hux M, Iskedjian M, Blackhouse G, Gagnon M, Gauthier S. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:570-8.

Physicians' Desk Reference 2000. Medical Economics Company, Montvale, 54 ed.

Pratt RD, Geldmacher D, Perdomo CA. An evaluation of the long-term efficacy of donepezil in patients from a phase III clinical extension trial. *Neurology* 1999; 52(S²):481-2.

Relkin N, Orazem J, McRae T. The effect of concomitant donepezil and estrogen treatment on the cognitive performance of women with Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52 (S2). Abst397.

Ringman JM, Cummings JL. Treatment of parasomnia with donepezil. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:134.

Rish SC, Nahas Z, Horner MD, McGurk SR, Molloy M, Goldman J, Gilliard C, Owens SD, Christie S, Markowitz JS, DeVane CL, Mintzer JE, George MS. Donepezil augmentation of antipsychotics in schizophrenia: cognitive and fMRI effects. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1S-173S.

Robert PH, Gokalsing E, Bertogliaty C. Cholinergic hypothesis and Alzheimer's disease: the place of donepezil. *Encephale* 1999; 25(S5):23-7.

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, and the Donepezil Study Group. A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998 a; 50:136-45.

Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Results of a multicentre, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996; 7: 293-303.

Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT, and the Donepezil Study Group. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer's disease. *Arch Inter Med* 1998b; 158: 1021-31.

Rogers SL, Doody RS, PrattRD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:195-203.

Schwarzkopf SB, Lamberti JS, Pierce D, Bilinski TA, Chiriac MC. Treatment of refractory cognitive and negative symptoms of schizophrenia with donepezil: a case series. *Schizophrenia Res* 1999;36:297.

Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr*. 1998;10:229-38.

Shua-Haim JR, Shua-Haim V, Ross JS. Combination therapy with donepezil and sertraline in the treatment of Alzheimer's disease. *Alz Rep* 1998; 1:303-8.

Small GW, Donohue JA, Brooks RL. An economic evaluation of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1998:838-850.

Sobow TM, Kloszewska I, Karlinska I. Addition of vitamin E to donepezil as a treatment for Alzheimer's disease. *Alz Rep* 1999; 2:143-6.

Standing Medical Advisory Committee. The use of donepezil for Alzheimer's disease. Mayo 1998. <http://www.doh.gov.UK/donep.htm>

Stern RG, Mohs RC, Davidson M, y cols. A longitudinal study of Alzheimer's disease: Measurements, rate and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994; 151:390-6.

Taverni JP, Seliger G, Lichtman SW. Donepezil mediated memory improvement in traumatic brain injury during post acute rehabilitation. *Brain Injury* 1998;12:77-80.

Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Concurrent administration of donepezil HCl and cimetidine: assessment of pharmacokinetics changes following single and multiple doses. *Br J Clin Pharmacol* 1998a; 46(S1):25-9.

Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Concurrent administration of donepezil HCl and ketoconazole: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *Br J Clin Pharmacol* 1998b; 46(S1):30-4.

Tiseo PJ, Foley K, Friedhoff LT. An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with moderately to severely impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1998 c; 46(S1): 56-60.

Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 12:307-23.

Wengel SP, Burke WJ, Roccaforte WH. Donepezil for postoperative delirium associated with Alzheimer's disease. *JAGS* 1999;47:379-80.

Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P. Donepezil enhances global function, cognition and activities of daily living compared with placebo in a one-year, double blind trial in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Ninth Cong Internat Psychoger Ass. 1999 Vancouver.