

Data 15 MAYO 2018

EIXIDA 20371/2018

**NOTA INFORMATIVA DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS Y DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE LA ALTA INSPECCIÓN SANITARIA, EN COLABORACIÓN CON LA DIRECCIÓN GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA, RELATIVA A LA ACTUALIZACIÓN DE CRITERIOS Y DIRECTRICES DE USO DE LOS MEDICAMENTOS CON VISADO DE INSPECCIÓN: MEDICAMENTOS PARA LA DEMENCIA (ENFERMEDAD DE ALZHEIMER).**

**1. INTRODUCCIÓN**

4 Según se establece en el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios cuando autoriza un medicamento establece sus condiciones de prescripción, en el caso de que sean clasificados como medicamentos sujetos a prescripción médica podrá determinar que algunos medicamentos sean de prescripción médica restringida, de utilización a determinados medios especializados.

En el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente es dónde se recoge que entre los medicamentos que se someten a prescripción médica restringida están los Medicamentos de Diagnóstico Hospitalario de prescripción por determinados médicos especialistas, que son aquellos medicamentos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario, o en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuados o por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital .

En el Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo, por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos, se establece que el Ministerio de Sanidad procederá a la imposición de visados, entre otros medicamentos, a los medicamentos de diagnóstico hospitalario. Mediante el visado, las Administraciones sanitarias verificarán la conformidad del tratamiento prescrito en el Sistema Nacional

de Salud con las condiciones de utilización autorizadas en la ficha técnica y las indicaciones terapéuticas financiadas de acuerdo con el procedimiento que determinen en el ejercicio de sus competencias. Las autoridades sanitarias sólo podrán denegar este visado en los casos en los que no se cumplan las condiciones mencionadas en el párrafo anterior.

Como parte de los objetivos del Plan de Salud de la Comunitat Valenciana (2016-2020), la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública ha publicado en el 2017 la 1ª edición online del "*Proceso de atención a pacientes con enfermedad de Alzheimer*" disponible en:

([http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/AlzheimerCas\\_todo\\_171205.pdf](http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/AlzheimerCas_todo_171205.pdf)).

Dicho documento incluye diferentes aspectos de abordaje de la enfermedad; entre ellos, criterios actualizados de diagnóstico y tratamiento farmacológico.

Los medicamentos indicados para el tratamiento de esta patología están clasificados como fármacos de diagnóstico hospitalario y requieren el visado de la inspección sanitaria previo a su dispensación en oficina de farmacia.

La presente nota informativa pretende actualizar los criterios de visado establecidos en la *Nota Informativa de Medicamentos con visado de inspección: Medicamentos para la demencia (Enfermedad de Alzheimer)* publicada con fecha 31/03/2015 a la que sustituye.

## **2. MEDICAMENTOS E INDICACIONES**

Los medicamentos para el tratamiento específico del Alzheimer y las indicaciones aprobadas en ficha técnica son:

### **• INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTARA**

#### **Donepezilo**

Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

#### **Galantamina**

Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

### **Rivastigmina**

-Vía oral

Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

-Vía transdérmica

Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave

### • **ANTAGONISTAS NO COMPETITIVOS DE LOS RECEPTORES NMDA**

### **Memantina**

Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

## **3. DIAGNÓSTICO**

Para el inicio del tratamiento específico se precisa el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer efectuado por un especialista del ámbito hospitalario. Los códigos CIE asociados son los siguientes:

- CIE-9MC código 331.0 Enfermedad de Alzheimer
- CIE-10 código G 30. Enfermedad de Alzheimer

La Escala de Deterioro Global (GDS) resulta útil para conocer el grado de afectación cognitiva, realizar una aproximación al diagnóstico evolutivo, controlar la respuesta al tratamiento y emitir un juicio pronóstico en pacientes con demencia tipo Alzheimer. (Ver anexo I. Correspondencia entre diagnóstico clínico de EA, estadio FAST (Functional Assessment Stating) y escala GDS (Global Deterioration Scale).

Los pacientes con diagnóstico de EA que presentan Deterioro Cognitivo Leve en fases iniciales se beneficiarían del tratamiento farmacológico, por lo que se considera indicado en estos pacientes. Las pruebas de confirmación diagnóstica asociadas al diagnóstico, de acuerdo con el "Proceso de atención a pacientes con Enfermedad de Alzheimer" (punto 2. Diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia), pueden ser:

- GDS 4 o superior
- GDS 3 y al menos uno de los siguientes:
  - Biomarcadores (punción lumbar)
  - Atrofia de hipocampo (RM)
  - Signos de alteración de la memoria hipocámpica (repetir preguntas o comentarios, les cuesta entender explicaciones, alteración de la fluencia verbal...)

Para el abordaje de la demencia se requiere tanto medidas no farmacológicas como un tratamiento farmacológico adecuado.

Las medidas no farmacológicas van dirigidas a dar soporte médico, social y afectivo al paciente, a la familia y a cuidadores, con la finalidad de enlentecer la progresión de la enfermedad y prevenir la aparición de complicaciones.

#### 4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

##### • ENFERMEDAD DE ALZHEIMER LEVE

###### **Rivastigmina**

-Vía oral

Dosis adulto: Iniciar el tratamiento con 1,5 mg/12 horas, aumentando 1,5 mg/12h cada 2 semanas de acuerdo con la respuesta y la tolerancia. Dosis de mantenimiento: de 3 a 6 mg cada 12 horas.

Presentaciones:

- Solución oral 2mg/ml
- Cápsulas: 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg y 6 mg

-Vía transdérmica

Dosis adulto: Iniciar con 4,6 mg cada 24 horas durante al menos 1 mes, continuar con 9,5 mg cada 24 horas.

Presentaciones:

- Rivastigmina 4.6mg /24 h
- Rivastigmina 9.5mg/ 24h

### Donepezilo

Dosis adulto: Iniciar con 5 mg cada 24 horas durante al menos un mes, continuar con 10 mg cada 24 horas. Máximo: 10 mg/24 horas.

Presentaciones (de ambas hay comprimidos y comprimidos bucodispersables):

- Donepezilo 5 mg
- Donepezilo 10 mg

### Galantamina

Dosis adulto: Iniciar con 8 mg cada 24 h durante un mes, continuar con 16 mg cada 24h.

Presentaciones:

- Galantamina 4 mg/ml solución
- Galantamina 8 mg cápsulas de liberación prolongada
- Galantamina 16 mg cápsulas de liberación prolongada

En presentaciones de liberación inmediata (solución) la dosis total diaria se administrará repartida en dos tomas. En liberación prolongada, la dosis total diaria se administrará en una única toma.

### En caso de intolerancia a IACE: Memantina\*

Dosis adulto: Semana 1: 5 mg cada 24 horas. Semana 2: 10 mg cada 24 horas. Semana 3: 15 mg cada 24 horas. Semana 4: 20 mg cada 24 horas.

Dosis de mantenimiento: 20 mg/día.

Presentaciones.

- Memantina 10 mg comp y comp bucodispersables
- Memantina 20 mg comp y comp bucodispersables
- Memantina (5/10/15/20) mg comp. / (7/7/7/7) días
- Memantina 5mg/0.5ml solución

\*Prescripción con justificación y consentimiento informado por tratarse de indicaciones no autorizadas en ficha técnica.

## • ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MODERADA

### Rivastigmina

-Vía oral

Dosis adulto: Iniciar el tratamiento con 1,5 mg/12h y aumentando 1,5 mg/12h cada 2 semanas de acuerdo con la respuesta y la tolerancia. Dosis de mantenimiento: de 3 a 6 mg. Cada 12 horas.

Presentaciones:

- Solución oral 2mg/ml
- Cápsulas: 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg y 6 mg

-Vía transdérmica

Dosis adulto: Iniciar con 4,6 mg cada 24 horas durante al menos 1 mes, continuar con 9,5 mg cada 24 horas.

Presentaciones:

- Rivastigmina 4.6mg
- Rivastigmina 9.5mg
- Rivastigmina 13.3mg.

Se puede considerar la dosis de 13,3mg/24h en pacientes que han demostrado un declive cognitivo y/o funcional significativo mientras están en tratamiento con la dosis diaria efectiva de 9,5 mg/24h.

### **Donepezilo**

Dosis adulto: Iniciar con 5 mg cada 24 horas durante al menos un mes, continuar con 10 mg cada 24 horas. Máximo: 10 mg/24 h.

Presentaciones (de ambas hay comprimidos y comprimidos bucodispersables):

- Donepezilo 5 mg
- Donepezilo 10 mg

### **Galantamina**

Dosis adulto: Iniciar con 8 mg cada 24 horas durante un mes, continuar con 16 mg cada 24 horas durante un mes, continuar con 24 mg cada 24 horas. Dosis mantenimiento: 24 mg cada 24 horas.

En los pacientes que no muestren un aumento de la respuesta o no toleren la dosis de 24mg/día, debe considerarse una reducción de la dosis a 16mg/día.

Presentaciones:

- Galantamina 4 mg/ml solución
- Galantamina 8 mg. Cápsulas de liberación prolongada
- Galantamina 16 mg Cápsulas de liberación prolongada
- Galantamina 24 mg Cápsulas de liberación prolongada

En presentaciones de liberación inmediata (solución) la dosis total diaria se administrará repartida en dos tomas. En liberación prolongada, la dosis total diaria se administrará en una única toma.

### **Memantina**

Dosis adulto: Semana 1: 5 mg cada 24 horas. Semana 2: 10 mg cada 24 horas. Semana 3: 15 mg cada 24 horas. Semana 4: 20 mg cada 24 horas.

Dosis de mantenimiento: 20 mg/día.

Presentaciones:

- Memantina 10 mg comp y comp bucodispersables
- Memantina 20 mg comp y comp bucodispersables

- Memantina (5/10/15/20) mg comp / (7/7/7/7) días
- Memantina 5mg/0.5ml solución

### Memantina + IACE (Rivastigmina/Donepezilo/Galantamina)

Pautas de tratamiento combinado:

- Memantina 20 mg + Rivastigmina 9.5/24h mg
- Memantina 20 mg + Donepezilo 10 mg
- Memantina 20 mg + Galantamina 24 mg
- Memantina 20 mg + Rivastigmina 6 mg

### • ENFERMEDAD DE ALZHEIMER GRAVE

#### Memantina

Dosis adulto: Semana 1: 5 mg cada 24 horas. Semana 2: 10 mg cada 24 horas.  
Semana 3: 15 mg cada 24 horas. Semana 4: 20 mg cada 24 horas.

Dosis de mantenimiento: 20 mg/día.

Presentaciones:

- Memantina 10 mg comp y comp bucodispersables
- Memantina 20 mg comp y comp bucodispersables
- Memantina (5/10/15/20) mg comp / (7/7/7/7) días
- Memantina 5mg/0.5ml solución

### Memantina + IACE\* (Rivastigmina/Donepezilo/Galantamina)

Pautas de tratamiento combinado:

- Memantina 20 mg + Rivastigmina 9.5/24h mg
- Memantina 20 mg + Donepezilo 10 mg
- Memantina 20 mg + Galantamina 24 mg
- Memantina 20 mg + Rivastigmina 6 mg

\*Prescripción con justificación y consentimiento informado, por tratarse de indicaciones no autorizadas en ficha técnica.



La motivación de la selección de un tratamiento farmacológico será registrada y cumplimentada en la historia clínica electrónica atendiendo a las condiciones específicas clínicas y/o terapéuticas de cada paciente y el criterio clínico del médico responsable/prescriptor.

## **5. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO**

Se recomienda evaluar individualmente cuándo el balance beneficio-riesgo deja de ser favorable para el paciente, en general, cuando presente una grave afectación funcional (GDS 7 o equivalente) o esté en situación de requerir cuidados paliativos.

Se recomienda valorar la retirada de forma progresiva y controlada de los anticolinesterásicos, rivastigmina, donepezilo y galantamina, en pacientes con deterioro cognitivo grave, GDS-6c,d,e y la retirada de la memantina en pacientes con deterioro cognitivo muy grave, GDS-7, o en situación de requerir cuidados paliativos.

No obstante, en caso de que con la retirada del medicamento se observase un empeoramiento de la enfermedad se podría reintroducir el tratamiento. El empeoramiento puede ser tanto a nivel cognitivo como funcional o conductual.

## **6. VISADO DE INSPECCIÓN**

Los medicamentos indicados para el tratamiento específico de la Enfermedad de Alzheimer requieren el visado de inspección para su prescripción y posterior dispensación. El diagnóstico se realizará mediante los siguientes códigos CIE:

- CIE-9MC código 331.0 Enfermedad de Alzheimer
- CIE-10 código G 30. Enfermedad de Alzheimer

La motivación de la selección de un tratamiento farmacológico será registrada y cumplimentada en la historia clínica electrónica atendiendo a las condiciones específicas clínicas y/o terapéuticas de cada paciente, y el criterio clínico del médico responsable/prescriptor.

El inicio de tratamiento vendrá determinado por el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, teniendo en cuenta que serán susceptibles de inicio de tratamiento farmacológico conjuntamente con tratamiento no farmacológico, los pacientes que presenten:

- GDS 4 o superior
- GDS 3 y al menos uno de los siguientes:
  - Biomarcadores (punción lumbar)
  - Atrofia de hipocampo (RM)
  - Signos de alteración de la memoria hipocámpica (repetir preguntas o comentarios, les cuesta entender explicaciones, alteración de la fluencia verbal...)

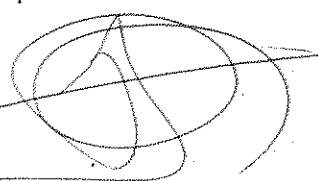
Por tanto, será necesario indicar el grado de deterioro cognitivo/funcional basado en la entrevista clínica y un test, preferiblemente el GDS.

Valencia a 08 de mayo, de 2018

Directora General de Farmacia y  
Productos Sanitarios

  
Patricia Lacruz Gimeno

Directora General de la Alta  
Inspección Sanitaria

  
Isabel Castelló García

## ANEXO I

### CORRESPONDENCIA ENTRE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE EA, ESTADIO FAST (FUNCTIONAL ASSESSMENT STAGING) Y ESCALA GDS (GLOBAL DETERIORATION SCALE)

Diagnóstico clínico y estadio FAST	Estadio GDS	Características
1. Adulto normal	GDS 1. Ausencia de alteración cognitiva	Ausencia de dificultades objetivas o subjetivas
2. Adulto normal de edad.	GDS 2. Defecto cognitivo muy leve	Quejas de pérdida de memoria. No se objetiva déficit en el examen clínico. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.
3. EA incipiente	GDS 3. Defecto cognitivo leve	<p>Primeros defectos claros.</p> <p>Manifestación en una o más de estas áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haberse perdido en un lugar no familiar.</li> <li>• Evidencia de rendimiento laboral pobre.</li> <li>• Dificultad incipiente para evocar nombres de persona.</li> <li>• Tras la lectura retiene escaso material.</li> <li>• Olvida la ubicación, pierde o coloca erróneamente objetos de valor.</li> <li>• Escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido.</li> <li>• Disminución de la capacidad organizativa.</li> </ul> <p>Se observa evidencia objetiva de defectos de memoria únicamente en una entrevista intensiva.</p>

4.EA leve	GDS 4. Defecto cognitivo moderado	<p>Disminución de la capacidad para realizar tareas complejas.</p> <p>Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conocimiento disminuido de acontecimientos actuales y recientes.</li> <li>• El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal.</li> <li>• Dificultad de concentración evidente en la sustracción seriada.</li> <li>• Capacidad disminuida para viajar, controlar su economía etc...</li> <li>• Frecuentemente no hay defectos en:</li> <li>• Orientación en tiempo y persona.</li> <li>• Reconocimiento de caras y personas familiares.</li> <li>• Capacidad de viajar a lugares desconocidos.</li> </ul> <p>La negación es el mecanismo de defensa predominante.</p>
5.EA moderada	GDS 5. Defecto cognitivo moderadamente grave	<p>El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia. Requiere asistencia para escoger su ropa. Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana (dirección, teléfono, nombres de familiares). Es frecuente cierta desorientación en tiempo o en lugar.</p> <p>Dificultad para contar al revés desde 40 de 4 en 4 o desde 20 de 2 en 2. Sabe su nombre y generalmente el de su cónyuge e hijos.</p>

6.EA moderadam ente grave	GDS 6.Defecto cognitivo grave	<p>Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones. Olvida a veces el nombre de su cónyuge de quien depende para vivir. Retiene algunos datos del pasado. Desorientación temporoespacial. Dificultad para contar de 10 en 10 en orden inverso o directo.</p> <p>Recuerda su nombre y diferencia los familiares desconocidos. Ritmo diurno frecuentemente alterado. Presenta cambios de personalidad y la afectividad (delirio, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o agresividad y abulia cognoscitiva).</p>
6a		Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones.
6b		Incapaz de bañarse correctamente.
6c		Incapaz de utilizar el inodoro.
6d		Incontinencia urinaria.
6e		Incontinencia fecal.
7.EA grave	GDS 7.Defecto cognitivo muy grave	<p>Pérdida progresiva de todas las capacidades verbales y motoras. Con frecuencia se observan signos neurológicos.</p>
7 a		Incapaz de decir más de media docena de palabras.
7 b		Solo es capaz de decir una palabra inteligible.
7 c		Incapacidad de deambular sin ayuda.
7 d		Incapacidad para mantenerse sentado sin ayuda.
7 e		Pérdida de capacidad para sonreír.
7 f		Pérdida de capacidad de mantener la cabeza erguida.

Fuente: adaptado de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS núm. 2009/07GPC del SNS 2012, adaptado de la traducción al castellano del grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias (guía SEN, 2002).

