



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN (NUEVA INDICACIÓN)

PRAMIPEXOL

Tratamiento sintomático del síndrome de piernas inquietas (SPI) idiopático de moderado a grave:
NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE.

Nombre comercial y presentaciones:	MIRAPEXIN® (Boehringer Ingelheim) 0,18 mg 30 comprimidos (15,39 €); 0,18 mg 100 comprimidos (47,05 €); 0,7 mg 30 comprimidos (60,55 €); 0,7 mg 100 comprimidos (170,00 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Diciembre 2007
Fecha de nueva indicación:	Febrero 2006
Procedimiento de autorización:	Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

1.- Indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, sólo (sin levodopa) o en asociación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas cuando el efecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o fluctuaciones "on off").

2.- **Nueva indicación:** tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) idiopático de moderado a grave, hasta una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal).

Este documento concierne únicamente a esta segunda indicación.

Contraindicaciones¹

- No administrar con fármacos antipsicóticos.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Pramipexol es un agonista de la dopamina que se une a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D2. Posee una afinidad preferente para los receptores D3 y una actividad intrínseca completa.

El mecanismo de acción de pramipexol en el tratamiento del SPI es desconocido.

FARMACOCINÉTICA¹

Después de la administración oral, la absorción de pramipexol es rápida y completa. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90%. El tiempo en alcanzar las concentraciones máximas en plasma, T_{max} , es de 1-3 horas (muestra una cinética lineal). La administración conjunta con alimentos no redujo la cantidad absorbida pero sí la velocidad de absorción.

La unión a proteínas plasmáticas es muy baja (<20%) y el volumen de distribución es amplio (400 l).

En el hombre sólo se metaboliza en una pequeña proporción. La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la principal vía de eliminación. El aclaramiento total de pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y el aclaramiento renal aproximadamente de 400 ml/min. La vida media de eliminación, $t_{1/2}$, oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en el anciano.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Los comprimidos deben ingerirse por vía oral, tragándose con agua, y pueden tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial recomendada es de 0,088 mg de pramipexol base (0,125 mg de sal) administrada una vez al día, 2-3 horas antes de acostarse. En los pacientes que requieran un alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4-7 días hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día (si es necesario, iniciar con 0,088 mg/día, seguir con 0,18 mg/día, después 0,35 mg/día hasta 0,54 mg/día).

Debido a que su eficacia a largo plazo no ha sido suficientemente probada, la respuesta del paciente se debe evaluar después de tres meses de tratamiento y se debe reconsiderar la necesidad de continuarlo. Si el tratamiento se interrumpe durante unos días, debe reiniciarse ajustando la dosis tal como se ha explicado anteriormente. Puede interrumpirse el tratamiento por completo sin necesidad de una disminución gradual de la dosis (aunque no puede excluirse un fenómeno de rebote, esto es, un empeoramiento de los síntomas tras una repentina interrupción del tratamiento).

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min no requieren reducción de la dosis diaria. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática.

Equivalencia entre dosis de pramipexol base y pramipexol sal	
Pramipexol base (mcg)	Pramipexol sal (mcg)
88	125
180	250
350	500
540	750

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹¹

Se calcula que la prevalencia del SPI entre la población adulta está alrededor del 2-15%, con mayor predominio entre las mujeres². Si la causa no es secundaria a otra patología (por ejemplo por déficit de hierro o insuficiencia renal), la mayoría de pacientes que presentan síntomas de SPI pueden ser tratados, de manera satisfactoria, con medidas no farmacológicas pero su eficacia no ha sido comparada en ensayos clínicos con terapias farmacológicas³.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que, en la mayoría de los casos, la valoración de la eficacia de estos tratamientos en los diferentes ensayos clínicos se basa en los resultados de escalas subjetivas que valoran la mejora de los síntomas de esta patología.

La eficacia de pramipexol se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos⁴⁻⁸ fase III, aleatorizados controlados con placebo en aproximadamente 1000 pacientes con SPI idiopático de moderado a muy severo (el valor basal de la escala de evaluación del SPI, IRLS, debía ser como mínimo 15). Se desconoce si en los sujetos del estudio se había valorado previamente la eficacia de las medidas no farmacológicas. Los pacientes fueron tratados hasta un máximo de 12 semanas y en todos ellos la eficacia fue superior a placebo, aunque el grupo placebo también mejoró la puntuación de la IRLS. El mantenimiento de esta eficacia a largo plazo no ha sido estudiado y por este motivo se desconoce la frecuencia de tolerancia y progresión del SPI (observada con otros agonistas dopaminérgicos) con el tratamiento con pramipexol y la forma adecuada de tratar estos efectos.

Los resultados de las variables principales de eficacia fueron la variación promedio respecto al valor basal de la escala IRLS, la impresión global clínica de mejoría (CGI-I) y el índice de movimientos periódicos de las extremidades durante el tiempo en cama (IMPEC) mediante polisomnografía. IRLS consiste en un cuestionario^{9,10} de 10 preguntas subjetivas para el paciente donde la puntuación global puede ir de 0 a 40: valores de 1 a 10 de la IRLS se consideran un SPI medio, de 11 a 20 moderado, de 21 a 30 severo y de 31 a 40 muy severo. CGI-I¹⁰ es una escala numérica que va del 0 al 7 donde el paciente expresa qué impresión de mejoría tiene con el tratamiento: 1 indica "mucho mejor" y el 7 "mucho peor".

Los resultados fueron los siguientes:

En un primer ensayo para los dos criterios principales de valoración (IRLS y CGI-I) se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con dosis de pramipexol base 0,18 mg (0,25 mg sal), 0,35 mg (0,5 mg sal) y 0,54 mg (0,75 mg sal) en comparación con placebo. Después de 12 semanas de tratamiento el valor basal de IRLS mejoró de 23,5 a 14,1 puntos para el placebo y de 23,4 a 9,4 puntos para el pramipexol (dosis combinadas). El promedio de la diferencia ajustada entre pramipexol y placebo fue de -4,3 puntos (IC95% -6,4; -2,1 puntos, p<0,0001). Las tasas de respuesta CGI-I fueron 51,2% y 72,0% para placebo y pramipexol, respectivamente (diferencia del 20%, IC95%:

8,1%; 31,8%, $p=0,0005$). Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con 0,088 mg de pramipexol base (0,125 mg sal) y después de la primera semana ya se observó eficacia del mismo⁴.

En otro estudio similar en el que también se utilizaron estas dos variables principales, el cambio del valor basal de IRLS fue de -5,7 puntos para placebo comparado con -12,3 puntos para pramipexol con una dosis media de 0,35 mg/día ($p<0,0001$). La tasa de respuesta CGI-I fue de 32,5% para placebo y de 62,9% para pramipexol ($p<0,0001$), después de 6 semanas de tratamiento⁵.

En un estudio de polisomnografía controlado con placebo durante tres semanas, pramipexol redujo significativamente el índice de movimientos periódicos de las extremidades durante el tiempo en cama (IMPEC) ($p<0,0001$)⁶.

Existe otro estudio en el que después de un primer periodo de tratamiento activo con pramipexol durante 6 meses, los pacientes se realeatorizaron a placebo o tratamiento activo durante 12 semanas más para comprobar el tiempo que tarda en reaparecer la clínica, observándose que ésta aparece de forma significativamente más rápida en el grupo placebo⁷.

A pesar de que los agonistas dopaminérgicos son fármacos que tradicionalmente se han utilizado en el tratamiento del SPI sin tener la indicación aprobada (a excepción de ropinirol que ha sido recientemente autorizado en esta indicación), no existe ningún estudio comparativo con ninguno de ellos. Además la evidencia del beneficio de estos fármacos es débil debido a que la mayoría de estudios tienen deficiencias metodológicas importantes y con escaso número de pacientes¹¹.

Respecto al hecho de que los agonistas dopaminérgicos pueden inducir la progresión del SPI (empeoramiento o aparición de los síntomas de manera más temprana) o presentar "tolerancia" (necesidad de aumentar la dosis de fármaco para controlar la sintomatología), al ser los cuatro ensayos anteriormente mencionados a corto plazo no se han podido apreciar adecuadamente estos fenómenos. En un estudio retrospectivo no controlado con 59 pacientes con SPI que habían estado tratados como mínimo durante 6 meses con pramipexol (duración media de 2 años), se observó que un 32% de los pacientes desarrolló una progresión del SPI y en un 46% tolerancia, apareciendo esta progresión del SPI alrededor de 8,8 meses después de iniciar el tratamiento¹². Resultados similares respecto a la progresión del SPI y la tolerancia se obtuvieron en otro estudio con 60 pacientes seguidos durante 2 años¹³. Son necesarios ensayos clínicos a largo plazo para determinar correctamente la prevalencia de estos efectos en el tratamiento con pramipexol.

SEGURIDAD:

► Reacciones adversas

En los cuatro ensayos clínicos anteriormente mencionados, entre el 60 y 80% de los pacientes tratados con pramipexol sufrieron algún efecto adverso. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (>5%) y de manera más marcada que en el grupo placebo fueron la presencia de náuseas (de 15 al 19% vs alrededor del 5% con placebo)^{4,6}, somnolencia (alrededor de 10% vs 5%)⁴, nasofaringitis (alrededor del 7% vs 0-5%)⁴, entre otros como insomnio (10,5% vs 9,3%)⁴ y mareo (9,7% vs 7%)⁴. La presencia de fatiga y cefalea se observó, en algún caso, con más frecuencia en el grupo placebo. Los efectos adversos fueron causa de abandono del estudio en el 12,4% de los pacientes que tomaron el fármaco (32 de 258) frente al 7% en el grupo placebo (6 de 86 pacientes)⁴. El efecto adverso que tuvo relación con la dosis fue la aparición de náuseas. En un estudio se describieron 3 casos de sueño repentino frente a 2 del grupo placebo⁴.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes observadas, que son clásicas de los agonistas dopaminérgicos, se consideraron de leves a moderadas y aparecieron al inicio de la terapia aunque la mayoría tendió a desaparecer a pesar de que el tratamiento continuó^{1,4,6}.

► Precauciones especiales de uso¹

- Evitar conducir o manejar máquinas peligrosas ya que puede producirse somnolencia y/o episodios de sueño repentino, así como alucinaciones (en su mayoría visuales).
- Pacientes con alteraciones psicóticas.
- Se recomienda una monitorización oftalmológica a intervalos regulares o si se producen anomalías en la visión.
- En caso de cardiopatía grave, se recomienda monitorizar la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática asociada a la terapia dopaminérgica.
- Ante la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico, se han descrito síntomas que pueden sugerir el síndrome neuroléptico maligno. También puede ocurrir el fenómeno de rebote (empeoramiento de los síntomas tras una repentina interrupción del tratamiento)
- Posibilidad de progresión del SPI.

► Utilización en grupos especiales¹

- *Embarazo.*
- *Lactancia* ya que pramipexol inhibe la secreción de prolactina.
- *Niños:* no hay información de la eficacia y seguridad en niños menores de 18 años. No se recomienda su uso en menores de 18 años.
- *Insuficiencia renal y/o hepática:* la eliminación de pramipexol depende de la función renal. No se requiere reducción de la dosis diaria si el aclaramiento de creatinina es superior a 20 ml/min. No se ha determinado el uso de pramipexol en pacientes en hemodiálisis o en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática.

► Interacciones¹

- Con medicamentos que inhiben el sistema de transporte secretor catiónico de los túbulos renales, tales como cimetidina y amantadina, ya que se puede reducir el aclaramiento de uno o ambos medicamentos. En estos casos hay que considerar la reducción de dosis de pramipexol.
- Debido a posibles efectos adicionales, evitar otra medicación sedante o alcohol.
- No se debe administrar concomitantemente con fármacos antipsicóticos.
- En caso de administrarse en combinación con levodopa, se recomienda reducir la dosis de levodopa y mantener en un nivel constante la dosis de otras medicaciones antiparkinsonianas mientras se incrementa la dosis de pramipexol.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: no hay comparador con indicación aprobada y basado en la evidencia.

Sólo se han publicado estudios frente a placebo. No existe un comparador con la indicación aprobada y basado en la evidencia científica. Tradicionalmente se han considerado los agonistas dopaminérgicos como fármacos de elección para el tratamiento de la SPI pero la evidencia científica que sustenta esta recomendación es débil (ensayos con pocos pacientes, en algunos casos sin enmascarar o aleatorizar y con un efecto placebo importante). Actualmente, sólo existe otro agonista dopaminérgico con esta indicación, ropinirol, aunque no hay estudios comparativos entre ambos.

1. Eficacia:

Las medidas no farmacológicas son consideradas el tratamiento de elección del SPI (suplementos de hierro en caso de deficiencia, evitar la cafeína, técnicas de relajación, etc) pero éstas no han sido comparadas mediante ensayos clínicos con los fármacos (agonistas dopaminérgicos) que se utilizan en el manejo de esta entidad clínica.

En todo caso, el impacto de éstos agonistas dopaminérgicos comparados con placebo o sobre los resultados de la escala de evaluación del SPI (IRLS) es modesto (IRLS es una escala de valoración con 10 preguntas subjetivas que contesta el paciente).

En la actualidad no se dispone de estudios aleatorizados controlados a largo plazo donde se analicen los fenómenos de progresión y tolerancia del SPI debidas al uso de pramipexol. En estudios a corto plazo (máximo 12 semanas) pramipexol se ha mostrado significativamente más eficaz que placebo (en pacientes con SPI de moderado a severo) en el resultado de las principales variables para valorar la eficacia en el tratamiento del SPI (variación en la escala ISRL y proporción de pacientes respondedores según CGI-I). Es importante considerar que estas variables son valoraciones subjetivas del paciente y que el grupo placebo también mejoró la puntuación de la IRLS. En estos estudios no se observó un aumento de la eficacia al aumentar la dosis, tal como recomienda la ficha técnica.

2. Seguridad:

En los ensayos clínicos realizados se describe un perfil de efectos adversos de pramipexol que coincide con los efectos adversos clásicos de los agonistas dopaminérgicos. Cabe destacar la somnolencia diurna y los ataques de sueño repentino, por la peligrosidad que esto supone según qué actividades se realicen, y el insomnio ya que es uno de los problemas más importantes que origina el SPI.

3. Pauta:

Presenta una pauta de administración cómoda, una vez al día.

4. Coste:

	Dosis Diaria	Precio tratamiento 28 días (€)
Ropinirol	0,25 - 4 mg	5,90 - 52,92
Pramipexol base	0,18 - 0,54 mg	14,36 - 43,09

5. Lugar en Terapéutica

El SPI se caracteriza por una serie de síntomas, normalmente benignos, sensitivos y motores, de disconfort o necesidad urgente de mover las piernas que se manifiestan en reposo o durmiendo, mejoran con el movimiento y empeoran durante la noche. Su origen no es del todo conocido, aunque hay evidencia que sugiere que puede estar implicada principalmente una alteración en la función dopaminérgica del sistema nervioso central, una alteración del metabolismo del hierro y que este síndrome podría ser hereditario. No hay unanimidad sobre si realmente el SPI es una entidad clínica, incluso se le ha citado como una enfermedad creada por la industria farmacéutica¹⁴.

El tratamiento de esta entidad clínica debería implicar medidas para mejorar la calidad del sueño (por ejemplo, evitando el consumo de cafeína) y la práctica de técnicas de relajación y ejercicio físico. Asimismo se recomienda que se investigue y, si es necesario, se trate la deficiencia de hierro.

En el caso de que sea necesaria terapia farmacológica, los agonistas dopaminérgicos son tradicionalmente considerados los fármacos de primera línea en el tratamiento del SPI, aunque se da la paradoja que ninguno de ellos tiene la indicación aprobada en la Unión Europea, a excepción de la reciente autorización de ropinirol en esta indicación. Una cuestión importante a considerar en la utilización de estos fármacos es que pueden “aumentar” o causar “progresión” del SPI (empeoramiento o aparición de los síntomas de manera más temprana por la noche o incluso por la tarde) o presentar “tolerancia” (necesidad de aumentar la dosis de fármaco para controlar la sintomatología), por lo que son necesarios estudios de mayor duración.

Recomendaciones de uso:

- Adoptar medidas sobre el estilo de vida y valorar la deficiencia de hierro.
- Limitar el uso de pramipexol al máximo por la falta de datos con relevancia clínica sobre su eficacia y por el desconocimiento actual sobre el SPI.
- Solamente en los casos en los que los síntomas no remitan y que supongan una calidad de vida muy deficiente, valorar el beneficio/riesgo de utilizar este fármaco.

CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”.**POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:**

- Importante mejora terapéutica
- Modesta mejora terapéutica
- Aporta en situaciones concretas
- No supone un avance terapéutico
- No valorable: información insuficiente

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Mirapexin 0,088 mg comprimidos presentada por el laboratorio Boehringer Ingelheim International GmbH. Mayo 2006.
2. Restless legs syndrome. Detection and management in primary care. NIH. National Heart, Lung and Blood Institute. National Center on Sleep Disorders Research and Office of Prevention, Education and Control. 2006. NIH Publication N°. 00-3788.
3. Dopamine agonist for Restless Legs Syndrome. London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. October 2004.
4. Winkelman JW, Sethi KD, Kushida CA, Becker PM, Koester J, Cappola JJ, et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology*. 2006;67;1034-9.
5. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord*. 2007;22(2):213-9.
6. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study. The PRELUDE study. *Sleep Med*. 2006;7:407-17.
7. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, Oertel WH, Koester J, Reess J. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2006;21(9):1404-10.
8. European Public Assessment Report (EPAR). Mirapexin®. Scientific Discussion. [actualizado abril 2006; accedido julio 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mirapexin/Mirapexin-H-C-134-II-36-SD.pdf>
9. Abetz L, Arbuckle R, Allen RP, Garcia-Borreguero D, Hening W, Walters AS, et al. The reliability, validity and responsiveness of the international restless legs syndrome study group rating scale and subscales in a clinical-trial-setting. *Sleep Med*. 2006;7(4):340-9.
10. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the international restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2003;4:121-32.
11. Anónimo. Managing patients with restless legs. *Drug Ther Bull*. 2003;41(11):81-3.
12. Winkelman JW and Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*. 2004;5:9-14.
13. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep*. 2003;26(7):819-21.
14. Steven Woloshin S, Schwartz LM. Giving legs to restless legs: a case study of how the media helps make people sick. *PLoS Med*. 2006;3(4):452-5.

Otras evaluaciones realizadas por organismos independientes:

- Pramipexole (Sifrol®). *La Revue Prescrire*. 2006; 26(277):731.
- Pramipexole for Restless Legs. *New Medicines Profile (NHS)*. 2006, nº 6/11.
- Pramipexol salt 0.125mg, 0.250mg, 1mg tablets (Mirapexin®). *Scottish Medicines Consortium* nº 247/06.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento *	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Winkelman JW et al. Neurology. 2006; 67; 1034-39. (Ref. 4) Estudio financiado por Boehringer Ingelheim	Multicéntrico, aleatorizado (1:1:1:1), doble ciego, controlado con placebo frente a tres dosis fijas. <i>Duración:</i> 12 semanas. <i>Objetivo:</i> evaluar eficacia y seguridad de pramipexol en pacientes con SPI.	555 pacientes 62,2% mujeres; edad media 51,4 años. <i>Inclusión:</i> pacientes con SPI primario moderado – severo (IRLS store basal >15) con síntomas al menos de dos a tres días a la semana en los tres meses previos. <i>Exclusión:</i> diagnóstico reciente de SPI (en las 2 semanas previas); fallo terapéutico de SPI previo; en tratamiento farmacológico o dietético para el SPI; contraindicación a pramipexol; otras alteraciones del sueño; mujeres fértiles.	0,25mg/día pramipexol sal (n=88) vs 0,50mg/día pramipexol sal (n=80) vs 0,75mg/día pramipexol sal (n=90) vs placebo (n=86). Durante las semanas 1-3 se ajustan las dosis (todos los grupos de tratamiento activo empiezan con 0,125mg sal/día). A partir de la semana 4 la dosis es fija. Toma medicación: 2-3 horas antes de acostarse.	Eficacia: dos variables principales: - IRLS - CGI-I (% de pacientes respondedores (paciente respondedor cuando refiere “muy importante mejora” o “mucho mejora”)). AIT. Seguridad	A las 12 semanas: Cambio en la escala IRLS respecto al valor basal: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: -9,3 • 0,25mg pramipexol sal: -12,8 • 0,50mg pramipexol sal: -13,8 • 0,75mg pramipexol sal: -14,0. AIT: diferencia - 5,2 pramipexol vs placebo (p<0,0001) (0,25mg, p= 0,0074; 0,50mg, p<0,0001; 0,75mg p<0,0001). % pacientes respondedores CGI-I: 72% vs 51,2% placebo (p=0,0005) (0,25mg sal 74,7% p<0,0005; 0,50mg sal 67,9% p<0,0484; 0,75mg sal 72,9% p<0,0038) <i>Efectos adversos:</i> 81,0% pramipexol vs 80,2% placebo (náuseas: 19,0% vs 4,7%; somnolencia: 10,1% vs 4,7%). Abandonos por efectos adversos: 12,4% pramipexol vs 7% placebo. 5 casos de ataque agudo de sueño (2 con 0,25mg sal, 1 con 0,5mg sal y 2 con placebo).	Escasa duración del estudio para ser una patología crónica. Además, como la dosis fija no se establece hasta la cuarta semana, la duración del tratamiento con la dosis fija sería ocho semanas.	5

<p>Partinen M et al. Sleep Medicine 2006; 7: 407-17. (Ref. 6)</p> <p>Estudio financiado por Boehringer Ingelheim</p>	<p>Aleatorizado (1:1:1:1), doble ciego, controlado con placebo frente a cuatro dosis fijas.</p> <p><i>Duración:</i> 3 semanas.</p> <p><i>Objetivo:</i> evaluar los efectos de diferentes dosis de pramipexol en pacientes con SPI.</p>	<p>141 pacientes</p> <p>— 32 fallos <i>screening</i></p> <p>109 randomizados</p> <p>87 pramipexol (finalizan 86)</p> <p>22 placebo (finalizan 21)</p> <p>73,8% mujeres; edad media 56,2 años (rango 27-76 años).</p> <p><i>Inclusión:</i> pacientes con SPI idiopático moderado – severo (IRLS > = 15) con MPES al menos 5 veces/hora (mediante polisomnografía) y con síntomas de SPI que dificultan el sueño durante los 3 meses previos.</p> <p><i>Exclusión:</i> pacientes con tratamiento de SPI durante las semanas previas; contraindicación a pramipexol; con patologías concomitantes o con tratamientos que pueden interferir el curso del SPI; mujeres embarazadas o en período de lactancia.</p>	<p>• 0,125mg/día pramipexol sal (n=21)</p> <p>vs</p> <p>• 0,25mg/día pramipexol sal (n=22)</p> <p>vs</p> <p>• 0,50mg/día pramipexol sal (n=22)</p> <p>vs</p> <p>• 0,75mg/día pramipexol sal (n=22)</p> <p>vs</p> <p>• placebo (n=22).</p> <p>Todos los grupos de tratamiento activo empiezan con 0,125mg sal/día y se va modificando la dosis en intervalos de 4 días hasta llegar a la dosis asignada. Toma de la medicación: 2-3 horas antes de acostarse</p>	<p>Eficacia: variable principal: cambio del IMPEC respecto al valor basal.</p> <p>AIT.</p>	<p>A las 3 semanas:</p> <p>Cambio en el IMPEC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo: -3,00 • 0,125mg pramipexol sal: -52,70 • 0,25mg pramipexol sal: -31,05 • 0,50mg pramipexol sal: -26,55 • 0,75mg pramipexol sal: -30,00. <p>Todos los grupos activos de pramipexol tuvieron un IMPEC inferior (p<0,0001) vs placebo.</p> <p>Efectos adversos: 77,3% pramipexol vs 74,7% placebo: trastornos gastrointestinales (24,1% vs 9,1%); náusea (14,9% vs 4,5%); nasofaringitis (6,9% vs 0%). Cefalea y fatiga fueron más prevalentes en el grupo placebo. En un paciente del grupo pramipexol los efectos adversos fueron motivo de abandono.</p> <p>En cuatro pacientes (3,7%) el pramipexol agravó el SPI.</p>	<p>Escasa duración del estudio para ser una patología crónica.</p>	<p>3</p>
--	--	---	---	---	--	--	-----------------

<p>Trenkwalder C, et al. <i>Mov Disord.</i> 2006; 21(9): 1404-10. (Ref. 7)</p> <p>Estudio financiado por Boehringer Ingelheim</p>	<p>Multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo frente a pramipexol (de 0,125mg sal/día a 0,75mg sal/día).</p> <p><i>Duración:</i> 12 semanas (período 2) después de un período de 6 meses (período 1) con tratamiento activo.</p> <p><i>Objetivo:</i> Evaluar la eficacia de pramipexol en el tratamiento del SPI.</p>	<p>299 pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> — 75 fallos <i>screening</i> <p>224 incluidos</p> <ul style="list-style-type: none"> — 41 pérdidas (15 efectos adversos) <p>183 periodo 1</p> <ul style="list-style-type: none"> — 33 pérdidas (2 efectos adversos) <p>150 aleatorizados en periodo 2</p> <p>78 pramipexol (finalizan 71)</p> <p>72 placebo (finalizan 25)</p> <p>72,8% mujeres; edad media 59,6 años</p> <p><i>Inclusión:</i> pacientes de 18 a 80 años, con SPI idiopático (IRLS > 15), con, al menos, síntomas en 2-3 días a la semana en los 3 meses previos (período 1). Pasan al período 2 si muestran una muy importante o mucha mejora en el período basal (período 1) de 6 meses de tratamiento con pramipexol, esto es con al menos 80% de cumplimiento del tratamiento y que no han necesitado ajustar dosis en las 12 semanas últimas del período 1.</p>	<p><i>Período 1:</i> se ajusta la dosis de 0,125mg sal/día a 0,75 mg sal/día de pramipexol.</p> <p><i>Período 2:</i> dosis establecida de pramipexol vs placebo</p> <p>Toma de medicación: 2 a 3 horas antes de acostarse.</p>	<p>Eficacia:</p> <p>Tiempo en que aparece una respuesta insuficiente medida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRLS > 15 - CGI-I: % de pacientes no respondedores (paciente no respondedor cuando refiere "mínimo o muy importante empeoramiento" o "mucho peor" o "peor"). 	<p>Tiempo (análisis mediante curva Kaplan-Meier):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Placebo:</i> el 85% alcanza la respuesta insuficiente en 5 días y el 50% en 7 días • <i>Pramipexol:</i> el 85% alcanza la respuesta insuficiente en 42 días y el 50% en un período superior a 84 días ($p < 0,0001$) <p>Incremento del IRLS respecto al valor basal: 14,9 placebo vs 2 pramipexol, $p < 0,0001$</p> <p>% pacientes no respondedores (CGI-I) respecto al período basal de 6 meses: 85,5% placebo vs 20,5% pramipexol, $p < 0,0001$.</p> <p>Efectos adversos: No se produjo aumento de los síntomas de SPI en los pacientes respondedores.</p>	<p>La proporción de pacientes que acaban el período 2 del grupo placebo (35%) es mucho menor que el grupo de pramipexol (91%).</p> <p>En el período 2 sólo se incluyen los pacientes que responden al tratamiento.</p>	<p>3</p>
---	---	--	--	---	--	--	-----------------

		<i>Exclusión:</i> tratamiento con fármacos o patologías concomitantes que influyan en el curso del SPI; fallo previo del tratamiento con pramipexol; mujeres embarazadas o sin método correcto de contracepción.					
Oertel WH et al. Mov Disord. 2006; 28 (Ref. 5) Estudio financiado por Boehringer Ingelheim	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (1:2) controlado con placebo frente a pramipexol (de 0,125mg sal/día a 0,75mg sal/día). <i>Duración:</i> 6 semanas <i>Objetivo:</i> evaluar eficacia y seguridad de pramipexol vs placebo en pacientes con SPI.	345 pacientes aleatorizados 115 placebo (4,3% efectos adversos; finalizan 114) 230 pramipexol (2,6% efectos adversos; finalizan 224) 65% mujeres, media de edad 56 años. <i>Inclusión:</i> pacientes de 18 a 80 años, con SPI idiopático (IRLS > 15), con, al menos, síntomas durante 2-3 días a la semana en los 3 meses previos. <i>Exclusión:</i> mujeres embarazadas, en período de lactancia o con métodos anticonceptivos no adecuados; diabéticos o con enfermedades renales, hepáticas, gastrointestinales, pulmonares, neurológicas y endocrinas; con trastornos del sueño o enfermedades	De 0,125mg sal/día a 0,75 mg sal/día de pramipexol (n=230) vs placebo (n=115). Todos los pacientes de tratamiento activo empiezan con 0,125mg sal/día y se va modificando la dosis en intervalos de 7 días hasta llegar a la dosis asignada. Toma de la medicación: 2-3 horas antes de acostarse	Eficacia: 2 variables principales: - IRLS - CGI-I: % de pacientes respondedores (paciente respondedor cuando refiere "muy importante mejora" o "mucho mejora"). AIT Seguridad:	A las 6 semanas: Cambio del valor basal en la escala IRLS: • placebo -5,7 (± 0,9) (dosis media 0,47mg/día) vs • pramipexol -12,3 (± 0,6) (dosis media 0,35mg/día), p<0,0001. % pacientes respondedores CGI-I: 32,5% placebo vs 62,9% pramipexol, p<0,0001. Efectos adversos: 65,2% pramipexol vs 47,8% placebo: cefalea (13% vs 9,6%); náusea (12,2% vs 6,1%); fatiga (9,1% vs 6,1%). Nasofaringitis y mareo fueron más prevalentes en el grupo placebo. En un paciente del grupo pramipexol los efectos adversos fueron motivo de abandono.		3

		psicóticas o mentales; historial de abuso de sustancias; manejo de maquinaria peligrosa.					
--	--	---	--	--	--	--	--

*Todos los estudios se refieren a la dosis de pramipexol sal: 0,125 mg de pramipexol sal equivalen a 0,088 mg de pramipexol base (los comprimidos de Mirapexin® se refieren a la dosis de pramipexol base)

SPI: Síndrome de Piernas Inquietas

IRLS: International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale (escala de evaluación del SPI)

CGI-I: Clinical Global Impressions-Improvement scale (impresión global clínica de mejoría)

AIT: análisis por intención de tratar.

MPES: movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño

IMPEC: índice de movimientos periódicos de las extremidades durante el tiempo en cama

EA: efecto adverso