

Informe estàndard

Pramipexol (nova indicació)

Nom comercial: Mirapexin®	Laboratori: Boehringer Ingelheim
Composició: Pramipexol base 0,7 i 0,18mg, comprimits	Fàrmacs comparadors: No hi ha comparador amb la indicació aprovada i basat en l'evidència
Procediment i data d'autorització: Centralitzat, febrer de 2006	Data d'avaluació: Abril 2008
Qualificació del CANM:* No valorable: informació insuficient	La bibliografia disponible sobre la novetat és insuficient, poc conclouent o no es disposa d'assaigs clínics de qualitat enfront de comparadors adequats, cosa que no permet identificar el seu grau d'aportació terapèutica.

Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

1. Indicacions aprovades:¹

1.1 Indicant en el tractament dels signes i símptomes de la malaltia de Parkinson idiopàtica, sol (sense levodopa) o en associació amb levodopa, és a dir, durant el curs de la malaltia, fins a les últimes etapes quan l'efecte de la levodopa desapareix o esdevé irregular i es produeixen fluctuacions de l'efecte terapèutic (fluctuacions al final de la dosi o fluctuacions "on off").

1.2 NOVA INDICACIÓ: indicat en el tractament simptomàtic de la síndrome de cames inquietes idiopàtica de moderada a greu, fins a una dosi de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal).

Aquest document concerneix únicament aquesta segona indicació.

2. Mecanisme d'acció:¹

El pramipexol és un agonista de la dopamina que s'uneix, amb un elevat grau de selectivitat i especificitat, als receptors dopaminèrgics de la subfamília D2. Té una afinitat preferent per als receptors D3 i una activitat intrínseca completa.

El mecanisme d'acció del pramipexol en el tractament de la síndrome de cames inquietes (SCI) és desconegut.

3. Dades farmacocinètiques:¹

Després de l'administració oral, l'absorció del pramipexol és ràpida i completa. La biodisponibilitat absoluta és superior al 90 %. El temps per assolir les concentracions màximes en plasma, T_{max} , és d'1-3 hores (mostra una cinètica lineal). L'administració conjunta amb aliment no va reduir la quantitat absorbida però sí la velocitat d'absorció.

La unió a proteïnes plasmàtiques és molt baixa (< 20 %) i el volum de distribució és ampli (400 l).

En l'home només es metabolitza en una petita proporció. L'excreció renal de pramipexol inalterat constitueix la principal via d'eliminació. L'aclariment total del pramipexol és aproximadament de 500 ml/nim i l'aclariment renal aproximadament de 400 ml/nim. La vida mitjana d'eliminació, $t_{1/2}$, oscil·la entre 8 hores en les persones joves i 12 hores en persones grans.

4. Posologia i forma d'administració en la nova indicació:¹

Els comprimits han d'ingerir-se per via oral, empassant-los amb aigua, i es poden prendre amb o sense aliments.

La dosi inicial recomanada és de 0,088 mg de pramipexol base (0,125 mg de sal) administrada una vegada al dia, 2-3 hores abans d'anar a dormir. En els pacients que requereixin un alleujament simptomàtic addicional, la dosi pot incrementar-se cada 4-7 dies fins a un màxim de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) per dia (si cal, s'inicia amb 0,088 mg/dia, es continua amb 0,18 mg/dia, després 0,35 mg/dia fins a 0,54 mg/dia).

Atès que la seva eficàcia a llarg termini no ha estat prou provada, la resposta del pacient s'ha d'avaluar després de tres mesos de tractament i cal reconsiderar la necessitat de continuar-lo. Si el tractament s'interromp durant uns dies, s'ha de reiniciar ajustant la dosi tal com s'ha explicat anteriorment. Es pot interrompre el tractament per complet sense necessitat d'una disminució gradual de la dosi (encara que no es pot excloure la possibilitat d'un fenomen de rebot, és a dir, un empitjorament dels símptomes després d'una interrupció sobtada del tractament).

Els pacients amb un aclariment de creatinina superior a 20 ml/nim no requereixen reducció de la dosi diària. No és necessari ajustar la dosi en pacients amb disfunció hepàtica.

Equivalència entre dosi de pramipexol base i pramipexol sal	
Pramipexol base (mcg)	Pramipexol sal (mcg)
88	125
180	250
350	500
540	750

5. Dades d'eficàcia:^{1-5,7,10-18}

Es calcula que la prevalença de l'SCI entre la població adulta se situa al voltant del 10-15 %, amb major predomini entre les dones.⁷ Si la causa no és secundària a una altra patologia (per exemple per dèficit de ferro o insuficiència renal), la majoria de pacients que presenten símptomes d'SCI poden ser tractats de manera satisfactòria amb mesures no farmacològiques, però la seva eficàcia no ha estat comparada en assaigs clínics amb teràpies farmacològiques.²

Un aspecte important a tenir en compte és que, en la majoria dels casos, la valoració de l'eficàcia d'aquests tractaments en els diferents assaigs clínics es basa en els resultats d'escala subjectives que valoren la millora dels símptomes d'aquesta patologia.

L'eficàcia de pramipexol s'ha avaluat en quatre assaigs clínics¹⁰⁻¹³ fase III, aleatoritzats controlats amb placebo en aproximadament 1.000 pacients amb SCI idiopàtica de moderada a molt greu (el valor basal de l'escala d'avaluació de l'SCI (*International Restless Legs Scale* -IRLS-) havia de ser com a mínim de 15). Es desconeix si en els subjectes de l'estudi s'havia valorat prèviament l'eficàcia de les mesures no farmacològiques. Els pacients van ser tractats fins a un màxim de 12 setmanes i en tots ells l'eficàcia va ser superior a placebo, encara que el grup placebo també va millorar la puntuació de l'IRLS. El manteniment d'aquesta eficàcia a llarg termini no ha estat estudiat i per aquest motiu es desconeix la freqüència de tolerància i progressió de l'SCI (observada amb altres agonistes dopaminèrgics) en el tractament amb pramipexol i la forma adequada de tractar aquests efectes.

En tots els assaigs es van incloure pacients amb SCI primària, de moderada a severa (IRLS \geq 15) amb símptomes durant els tres mesos anteriors.^{10,11,12,13} Se'n van excloure pacients que haguessin rebut tractament previ per a l'SCI i/o haguessin tingut fracàs terapèutic previ amb pramipexol.^{10,11,12}

Els resultats de les variables principals d'eficàcia van ser la variació mitjana respecte al valor basal de l'escala IRLS, la impressió global clínica de millora (*Clinical Global Impresión Improvement* -CGI-I) i l'índex de moviments periòdics de les extremitats durant el temps en llit (IMPEL) mitjançant polisomnografia.

L'IRLS consisteix en un qüestionari de deu preguntes subjectives per al pacient, on la puntuació global pot anar de 0 a 40. Valors d'1 a 10 de l'IRLS es consideren una SCI lleu, d'11 a 20 moderada, de 21 a 30 greu i de 31 a 40 molt greu.

CGI-I¹⁵ és una escala numèrica que va del 0 al 7, en la qual el metge expressa de manera subjectiva quina impressió clínica de millora té el pacient amb el tractament: 1 indica "molt millor" i 7 "molt pitjor".

Els resultats van ser els següents:

En un primer assaig per als dos criteris principals de valoració (IRLS i CGI-I) es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups amb dosi de pramipexol base 0,18 mg (0,25 mg sal), 0,35 mg (0,5 mg sal) i 0,54 mg (0,75 mg sal) en comparació amb placebo. Després de 12 setmanes de tractament el valor basal d'IRLS va millorar de 23,5 a 14,1 punts per al placebo i de 23,4 a 9,4 punts per al pramipexol (dosis combinades). La mitjana de la diferència ajustada entre pramipexol i placebo va ser de -4,3 punts (IC 95 % - 6,4; -2,1 punts, $p < 0,0001$). Les taxes de resposta CGI-I (% pacients responedors al tractament) van ser 51,2 % i 72,0 % per a placebo i pramipexol, respectivament (diferència del 20 %, IC 95 %: 8,1 %; 31,8 %, $p = 0,0005$). Tots els pacients van iniciar el tractament amb 0,088 mg de pramipexol base (0,125 mg de sal) i després de la primera setmana ja es va observar la seva eficàcia.¹⁰

En un altre estudi similar en el qual també es van utilitzar aquestes dues variables principals, el canvi del valor basal d'IRLS va ser de -5,7 punts per a placebo comparat amb -12,3 punts per a pramipexol amb una dosi mitjana de 0,35 mg/dia ($p < 0,0001$). La taxa de resposta CGI-I va ser de 32,5 % per a placebo i de 62,9 % per a pramipexol ($p < 0,0001$), després de 6 setmanes de tractament.¹³

En un estudi de polisomnografia controlat amb placebo durant tres setmanes, pramipexol va reduir significativament l'índex de moviments periòdics de les extremitats durant el temps en llit (IMPEL) ($p < 0,0001$).¹¹

Existeix un altre estudi en el qual després d'un primer període de tractament actiu amb pramipexol durant 6 mesos, els pacients es van realeatoritzar a placebo o tractament actiu durant 12 setmanes més per comprovar el temps que tarda a reaparèixer la clínica, i s'hi va observar que aquesta apareix de forma significativament més ràpida en el grup placebo.¹²

Malgrat que els agonistes dopaminèrgics són fàrmacs que tradicionalment s'han utilitzat en el tractament de l'SCI sense tenir la indicació aprovada (a excepció del ropinirol, que ha estat recentment autoritzat en aquesta indicació), no existeix cap estudi comparatiu amb cap d'ells. A més, l'evidència del benefici d'aquests fàrmacs és feble atès que la majoria d'estudis tenen deficiències metodològiques importants i amb escàs nombre de pacients.⁶

Pel que fa al fet que els agonistes dopaminèrgics poden induir la progressió de l'SCI (empitjorament o aparició dels símptomes de manera més primerenca) o presentar "tolerància" (necessitat d'augmentar la dosi de fàrmac per controlar la simptomatologia), atès que els quatre assaigs anteriorment esmentats són a curt termini, no s'hi han pogut apreciar adequadament aquests fenòmens. En un estudi retrospectiu no controlat amb 59 pacients amb SCI que havien estat tractats com a mínim durant 6 mesos amb pramipexol (durada mitjana de 2 anys), es va observar que un 32 % dels pacients va desenvolupar una progressió de l'SCI i en un 46 % tolerància, i que aquesta progressió de l'SCI va aparèixer al voltant de 8,8 mesos després d'iniciar el tractament.⁵ Resultats similars respecte a la progressió de l'SCI i la tolerància es van obtenir en un altre estudi amb 60 pacients seguits durant 2 anys.¹⁸ Són necessaris assaigs clínics a llarg termini per determinar correctament la prevalença d'aquests efectes en el tractament amb pramipexol.

6. Dades de seguretat:

• Reaccions adverses

En els quatre assaigs clínics anteriorment esmentats, entre el 60 % i 80 % dels pacients tractats amb pramipexol han sofert algun efecte advers. En tots ells la dosi màxima administrada va ser de 0,75 mg/dia de pramipexol sal. Les reaccions adverses més freqüentment observades (> 5 %) i de manera més marcada que en el grup placebo van ser la presència de nàusees (del 15 al 19 % vs. prop del 5 % amb placebo),^{10,11} somnolència (al voltant de 10 % vs. 5 %),¹⁰ nasofaringitis (al voltant del 7 % vs. 5-0 %),¹⁰ insomni (10, 5 % vs. 9,3 %)¹⁰ i mareig (9,7 % vs. 7 %).¹⁰ La presència de fatiga i cefalea es va observar, en algun cas, amb més freqüència en el grup placebo. Els efectes adversos van ser causa d'abandonament de l'estudi en el 12,4 % dels pacients que van prendre el fàrmac (32 de 258) davant el 7 % en el grup placebo (6 de 86 pacients).¹⁰ L'efecte advers que va tenir relació amb la dosi va ser l'aparició de nàusees. En un estudi es van descriure tres casos de son sobtat davant dos del grup placebo.¹⁰

La majoria de les reaccions adverses freqüents observades són clàssiques dels agonistes dopaminèrgics, es van considerar de lleus a moderades, van aparèixer a l'inici de la teràpia i la majoria van tendir a desaparèixer malgrat que el tractament va continuar.^{1,10,11}

• Contraindicacions¹

- Hipersensibilitat a pramipexol o a algun dels excipients (mannitol, midó de blat de moro, sílice col·loïdal anhidra, povidona i estearat de magnesi).
- Embaràs. Lactància, ja que pramipexol inhibeix la secreció de prolactina.
- No s'ha d'administrar amb fàrmacs antipsicòtics.

• Precaucions¹

- Evitar conduir o fer anar màquines perilloses, ja que pot produir somnolència i/o episodis de son sobtat, així com al·lucinacions (majoritàriament visuals).
- Pacients amb alteracions psicòtiques.
- Es recomana un monitoratge oftalmològic a intervals regulars o si es produeixen anomalies en la visió.
- En cas de cardiopatia greu, es recomana monitoritzar la pressió sanguínia, especialment a l'inici del tractament, a causa del risc general d'hipotensió ortostàtica associada a la teràpia dopaminèrgica.
- Davant la retirada brusca del tractament dopaminèrgic, s'han descrit símptomes que poden suggerir la síndrome neurolèptica maligna. També pot ocórrer el fenomen de rebot (empitjorament dels símptomes després d'una interrupció sobtada del tractament).
- Possibilitat de progressió de l'SCl.

• Interaccions amb aliments i medicaments¹

- Amb medicaments que inhibeixen el sistema de transport secretor catiónic dels túbuls renals, com ara cimetidina i amantadina, ja que es pot reduir l'aclariment d'un o ambdós medicaments. En aquests casos cal considerar la reducció de dosi de pramipexol.
- A causa de possibles efectes addicionals, cal evitar una altra medicació sedant o alcohol.
- No s'ha d'administrar de forma concomitant amb fàrmacs antipsicòtics.
- En cas d'administrar-se en combinació amb levodopa, es recomana reduir la dosi de levodopa i mantenir en un nivell constant la dosi d'altres medicacions antiparkinsonianes mentre s'incrementa la dosi de pramipexol.
- La presa d'aliments no n'afecta l'absorció.

• Utilització en grups especials¹

- Embaràs: no se n'ha investigat l'efecte en dones embarassades. Contraindicat.
- Lactància: inhibeix la secreció de prolactina en l'ésser humà, per la qual cosa es pot esperar una inhibició de la lactància. L'excreció de pramipexol en la llet no ha estat estudiada en dones. No s'ha d'utilitzar en mares lactants.
- Nens: no hi ha informació sobre l'eficàcia i seguretat en nens menors de 18 anys. No es recomana el seu ús en menors de 18 anys.

- Insuficiència renal i/o hepàtica: l'eliminació de pramipexol depèn de la funció renal. No es requereix reducció de la dosi diària si l'aclariment de la creatinina és superior a 20 ml/nim. No ha estat estudiat l'ús de pramipexol en pacients en hemodiàlisi o en pacients amb insuficiència renal greu. No és necessari ajustar la dosi en pacients amb disfunció hepàtica.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

(Principis actius de referència: no hi ha comparador amb indicació aprovada i basat en l'evidència)

Fàrmac comparador: només s'han publicat estudis enfront de placebo. No existeix un comparador amb la indicació aprovada i basat en l'evidència científica. Tradicionalment s'han considerat els agonistes dopaminèrgics els fàrmacs d'elecció per al tractament de l'SCI, però l'evidència científica que sustenta aquesta recomanació és feble (assaigs amb pocs pacients, en alguns casos sense emascarar o aleatoritzar i amb un efecte placebo important). Actualment l'únic aprovat per a aquesta indicació és ropinirol (avaluat també pel Comitè Mixt). No hi ha estudis comparatius.

1. Eficàcia

Les mesures no farmacològiques són considerades el tractament d'elecció de l'SCI (suplements de ferro en cas de deficiència, evitar la cafeïna, tècniques de relaxació, etc.), però aquestes no han estat comparades mitjançant assaigs clínics amb els fàrmacs (agonistes dopaminèrgics) que s'utilitzen en el maneig d'aquesta síndrome.

En tot cas, l'impacte d'aquests agonistes dopaminèrgics comparats amb placebo o sobre els resultats de l'escala d'avaluació de l'SCI (IRLS) és modest (l'IRLS és una escala de valoració amb deu preguntes subjectives que contesta el pacient).

En l'actualitat no es disposa d'estudis randomitzats controlats a llarg termini on s'analitzi el fenomen de la progressió i tolerància de l'SCI degudes a l'ús de pramipexol. En estudis a curt termini (màxim 12 setmanes), pramipexol s'ha mostrat significativament més eficaç que placebo (en pacients amb SCI de moderada a greu) en el resultat de les principals variables per valorar l'eficàcia en el tractament de l'SCI (variació en l'escala IRLS i proporció de pacients responedors segons CGI-I). És important considerar que aquestes variables són valoracions subjectives del pacient i que el grup placebo també va millorar la puntuació de l'IRLS. En aquests estudis no es va observar un augment de l'eficàcia si se n'augmentava la dosi, tal com recomana la fitxa tècnica.

2. Seguretat

En els assaigs clínics realitzats es descriu un perfil d'efectes adversos del pramipexol que coincideix amb els efectes adversos clàssics dels agonistes dopaminèrgics. Es pot destacar la somnolència i els atacs de son sobtat per la perillositat que això suposa segons quines activitats es realitzin, i l'insomni, ja que és un dels problemes més importants que origina l'SCI.

3. Pauta

Presenta una pauta d'administració còmoda, una vegada al dia, igual com altres agonistes dopaminèrgics.

4. Cost

	Dosi diària	Cost 28 dies (€)
Ropinirol	0,25 -4 mg	5,3 - 52,9
Pramipexol base	0,18-0,54 mg	14,36 - 43,1

5. Lloc en la terapèutica

L'SCI es caracteritza per una sèrie de símptomes, normalment benignes, sensitius i motors, de disconfort o necessitat urgent de moure les cames, que es manifesten en repòs o dormint, milloren amb el moviment i empitjoren durant la nit. El seu origen no és del tot conegut, encara que hi ha evidència que suggereix que hi pot estar implicada principalment una alteració en la funció dopaminèrgica del sistema nerviós central, una alteració del metabolisme del ferro i que aquesta síndrome podria ser hereditària.

El tractament d'aquesta patologia hauria d'implicar mesures per millorar la qualitat del son (per exemple evitant el consum de cafeïna) i la pràctica de tècniques de relaxació i exercici físic. Així mateix es recomana que s'investigui i, si cal, es tracti la deficiència de ferro.

En el cas que sigui necessària teràpia farmacològica, els agonistes dopaminèrgics són tradicionalment considerats els fàrmacs de primera línia en el tractament de l'SCI, encara que es dona la paradoxa que cap d'ells no té la indicació aprovada a la Unió Europea, a excepció de la recent autorització del ropinirol en aquesta indicació. Una qüestió important a considerar en la utilització d'aquests fàrmacs és que poden "augmentar" o causar "progressió" de l'SCI (empitjorament o aparició dels símptomes més d'hora a la nit o fins i tot a la tarda) o presentar "tolerància" (necessitat de més dosi de fàrmac per controlar la simptomatologia), per la qual cosa són necessaris estudis de major durada.

Recomanació d'ús

- *Adoptar primer mesures sobre l'estil de vida i valorar-hi la deficiència de ferro.*
- *Limitar l'ús de pramipexol al màxim per la manca de dades amb rellevància clínica sobre la seva eficàcia i pel desconeixement actual sobre l'sci.*
- *Només en els casos en què els símptomes no remetin i suposin una qualitat de vida molt deficient, caldrà valorar el risc-benefici d'utilitzar aquest fàrmac.*

6. Dictamen

Qualificació:* No valorable: informació insuficient

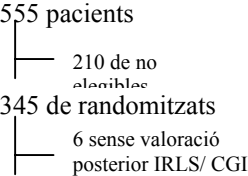
Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerques Mèdiques (AATRM).

Per a la seva realització s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

7. Bibliografia

1. Anònim. Fitxa tècnica del producte Mirapexin 0,088 mg comprimits presentada pel laboratori Boehringer Ingelheim International GmbH. Maig 2006. Disponible a: www.agemed.es
2. Anònim. Dopamine agonist for Restless Legs Syndrome. London New Drugs Group APC/DTC Briefing Document. October 2004.
3. Anònim. Pramipexole for Restless Legs. New Medicines Profile (NHS), september 2006, nº 6/11.
4. Anònim. Pramipexole (Sifrol®). La Revue Prescrire, novembre 2006, 26(277); 731.
5. Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). Sleep Medicine 2004; 5: 9-14.
6. Anònim. Managing patients with restless legs. Drugs and Therapeutic Bulletin, nov. 2003; 41(11): 81-83.
7. Medcalf P, Bhatia KP. Restless legs syndrome. Is treatable but under-reconigised. BMJ 2006; 33; 457 – 458.
8. Anònim. Pramipexol salt 0,125 mg, 0,250 mg, 1mg tablets (Mirapexin). Scottish Medicines Consortium nº 247/06.
9. García Borreguero D. Augmentation: understanding a key feature of RLS. Sleep Medicine 2004; 5: 5-6.

10. Winkelman JW et al. Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology* 2006; 67; 1034-1039.
11. Partinen M et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study. The PRELUDE study. *Sleep Medicine* 2006; 7: 407-17.
12. 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 Sep; 21(9): 1404 - 10.
13. Oertel WH et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2006 Nov 28.
14. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the international restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2003;4: 121-32.
15. Abetz L 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 Jun; 7(4): 340-9.
16. Anònim. Restless legs syndrome (RLS): the continuing development of diagnostic standards and severity measures. *Sleep Medicine* 4 (2003): 95-97.
17. European Public Assessment Report (EPAR). Mirapexin®. Scientific Discussion [actualitzat abril 2006; accedit juliol 2007]. Disponible a:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mirapexin/Mirapexin-H-C-134-II-36-SD.pdf>
18. Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep.* 2003; 26 (7): 819-21.

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament *	Variables de mesura (<i>end- point</i>)	Resultats (mida de l'efecte / valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad)
Winkelman JW et al. Neurology. 2006; 67; 1034-39. (Ref. 10) Estudi finançat per Boehringer Ingelheim	Multicèntric, aleatoritzat (1:1:1:1), doble cec, controlat amb placebo enfrent de tres dosis fixes. Durada: 12 setmanes. <i>Objectiu:</i> avaluar eficàcia i seguretat de pramipexol en pacients amb SCI.	555 pacients  254 pramipexol (en finalitzen 206) 85 placebo (en finalitzen 75) 62,2 % dones; mitjana d'edat: 51,4 anys. <i>Inclusió:</i> pacients amb SCI primària moderada- greu (IRLS <i>store</i> basal > 15) amb símptomes almenys de 2 a 3 dies a la setmana en els 3 mesos anteriors. <i>Exclusió:</i> diagnòstic recent d'SCI (en les 2 setmanes anteriors); error terapèutic d'SCI previ; en tractament farmacològic o dietètic per a l'SCI;	0,25 mg/dia pramipexol sal (n = 88) vs. 0,50 mg/dia pramipexol sal (n = 80) vs. 0,75 mg/dia pramipexol sal (n = 90) vs. placebo (n = 86). Durant les setmanes 1-3 s'ajusten les dosis (tots els grups de tractament actiu comencen amb 0,125 mg sal/dia). A partir de la setmana 4 la dosi és fixa.	Eficàcia: dues variables principals: - IRLS - CGI-I (% de pacients responedors (pacient responedor quan refereix "millora molt important" o "molta millora")). AIT.	A les 12 setmanes: <i>Canvi en l'escala IRLS respecte al valor basal:</i> • Placebo: -9,3 • 0,25 mg pramipexol sal: - 12,8 • 0,50 mg pramipexol sal: - 13,8 • 0,75 mg pramipexol sal: - 14,0. AIT: diferència -5,2 pramipexol vs. placebo (p < 0,0001) (0,25 mg, p = 0,0074; 0,50 mg, p < 0,0001; 0,75 mg p < 0,0001). <i>% pacients responedors CGI- I:</i> 72 % vs. 51,2 % placebo (p = 0,0005) (0,25 mg sal 74,7 % p < 0,0005; 0,50 mg sal 67,9 % p < 0,0484; 0,75 mg sal 72,9 % p < 0,0038).	Escassa durada de l'estudi per ser una patologia crònica. A més, com la dosi fixa no s'estableix fins a la quarta setmana, la durada del tractament amb la dosi fixa seria de vuit setmanes.	5

		<p>contraindicació a pramipexol; altres alteracions del son; dones fèrtils.</p>	<p>Prescripció de medicació: 2-3 hores abans d'anar a dormir.</p>	<p><i>Efectes adversos:</i> 81,0 % pramipexol vs. 80,2 % placebo (náusees: 19,0 % vs. 4,7 %; somnolència: 10,1 % vs. 4,7 %).</p> <p>Abandonaments per EA: 12,4 % pramipexol vs. 7 % placebo. 5 casos d'atac agut de son (2 amb 0,25 mg sal, 1 amb 0,5 mg sal i 2 amb placebo).</p>		
--	--	---	---	--	--	--

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament *	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte / valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad)
Partinen M et al. Sleep Medicine 2006; 7: 407-17. (Ref. 11) Estudi finançat per Boehringer Ingelheim	Aleatoritzat (1:1:1:1), doble cec, controlat amb placebo enfront de quatre dosis fixes. Durada: 3 setmanes. <i>Objectiu:</i> avaluar els efectes de diferents dosis de pramipexol en pacients amb SCI.	141 pacients — 32 errors <i>screening</i> 109 de randomitzats 87 pramipexol (en finalitzen 86) 22 placebo (en finalitzen 21) 73,8 % dones; mitjana d'edat: 56,2 anys (rang 27-76 anys). <i>Inclusió:</i> pacients amb SCI idiopàtica moderada-greu (IRLS ≥ 15) amb MPES almenys 5 vegades/hora (mitjançant polisomnografia) i amb símptomes d'SCI que dificulta el son durant els 3 mesos anteriors. <i>Exclusió:</i> pacients amb tractament d'SCI durant	•0,125 mg/dia pramipexol sal (n = 21) vs. •0,25 mg/dia pramipexol sal (n = 22) vs. •0,50 mg/dia pramipexol sal (n = 22) vs. •0,75 mg/dia pramipexol sal (n = 22) vs. •placebo (n = 22). Tots els grups de tractament actiu comencen amb 0,125 mg sal/dia i	Variable principal: canvi de l'IMPEL respecte al valor basal. AIT.	A les 3 setmanes: <i>Canvi en l'IMPEL:</i> •placebo: -3,00 •0,125 mg pramipexol sal: -52,70 •0,25 mg pramipexol sal: -31,05 •0,50 mg pramipexol sal: -26,55 •0,75 mg pramipexol sal: -30,00. Tots els grups actius de pramipexol van tenir un IMPEL inferior ($p < 0,0001$) vs. placebo. Efectes adversos: 77,3 % pramipexol vs. 74,7 % placebo: trastorns gastrointestinals (24,1 % vs. 9,1 %); náusea (14,9 % vs. 4,5 %); nasofaringitis (6,9 % vs. 0 %). Cefalea i fatiga van ser més prevalents en el grup	Escassa durada de l'estudi per ser una patologia crònica.	3

		les setmanes anteriors; contraindicació a pramipexol; amb patologies concomitants o amb tractaments que poden interferir el curs de l'SCI; dones embarassades o en període de lactància.	es va modificar la dosi en intervals de 4 dies fins a arribar a la dosi assignada. Presa de la medicació: 2-3 hores abans d'anar a dormir.		placebo. En un pacient del grup pramipexol els EA van ser motiu d'abandonament. En quatre pacients (3,7 %) el pramipexol va agreujar l'SCI.		
--	--	--	--	--	--	--	--

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament *	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte / valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad)
Trenkwalder C, et al. <i>Mov Disord.</i> 2006; 21(9): 1404-10. (Ref. 12) Estudi finançat per Boehringer Ingelheim	Multicèntric, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo davant pramipexol (de 0,125 mg sal/dia a 0,75 mg sal/dia). Durada: 12 setmanes (període 2) després d'un període de 6 mesos (període 1) amb tractament actiu. <i>Objectiu:</i> avaluar l'eficàcia de pramipexol en el tractament de l'SCI.	299 pacients — 75 errors <i>screening</i> 224 d'inclusos — 41 pèrdues (15 efectes adversos) 183 període 1 — 33 pèrdues (2 efectes adversos) 150 randomitzats període 2 78 pramipexol (en finalitzen 71) 72 placebo (en finalitzen 25) 72,8 % dones; mitjana d'edat: 59,6 anys. <i>Inclusió:</i> pacients, de 18 a 80 anys, amb SCI idiopàtica (IRLS > 15), amb, almenys, símptomes en 2-3 dies a la setmana en els 3 mesos anteriors (període 1). Passen al període 2	Període 1: s'ajusta la dosi de 0,125 mg sal/dia a 0,75 mg sal/dia de pramipexol. Període 2: dosi establerta de pramipexol vs. placebo. Presa de medicació: 2 a 3 hores abans d'anar a dormir.	Temps en què apareix una resposta insuficient mesurada com a: - IRLS > 15 - CGI-I: % de pacients no responedors (pacient no responedor quan refereix "empitjorament mínim o molt important" o "molt pitjor" o "pitjor").	<i>Temps (anàlisi mitjançant corba Kaplan-Meier):</i> • Placebo: el 85 % assoleix la resposta insuficient en 5 dies i el 50 % en 7 dies. • Pramipexol: el 85 % assoleix la resposta insuficient en 42 dies i el 50 % en un període superior a 84 dies (p < 0,0001). <i>Increment de l'IRLS respecte al valor basal:</i> 14,9 placebo vs. 2 pramipexol, p < 0,0001. <i>% pacients no responedors (CGI-I) respecte al període basal de 6 mesos:</i> 85,5 % placebo vs. 20,5 % pramipexol, p < 0.0001. Efectes adversos: no es va produir augment dels símptomes d'SCI en els pacients responedors.	La proporció de pacients que acaben el període 2 del grup placebo (35 %) és molt menor que el grup de pramipexol (91 %). En el període 2 només s'inclouen els pacients que responen al tractament.	3

		<p>si mostren una molt important o molta millora en el període basal (període 1) de 6 mesos de tractament amb pramipexol, això és amb almenys 80 % de compliment del tractament i que no han necessitat ajustar dosi en les 12 setmanes últimes del període 1.</p> <p><i>Exclusió:</i> tractament amb fàrmacs o patologies concomitants que influeixin en el curs de l'SCI; error previ del tractament amb pramipexol; dones embarassades o sense mètode correcte de contracepció.</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament *	Variabls de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte / valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad)
Oertel WH et al. Mov Disord. 2006; 28 (Ref. 13) Estudi finançat per Boehringer Ingelheim	Multicèntric, aleatoritzat, doble cec (1:2), controlat amb placebo enfront de pramipexol (de 0,125 mg sal/dia a 0,75 mg sal/dia). 6 setmanes. <i>Objectiu:</i> avaluar eficàcia i seguretat de pramipexol vs. placebo en pacients amb SCI.	345 pacients aleatoritzats 115 placebo (4,3 % efectes adversos; en finalitzen 114) 230 pramipexol (2,6 % efectes adversos; en finalitzen 224) 65 % dones, mitjana d'edat: 56 anys. <i>Inclusió:</i> pacients, de 18 a 80 anys, amb SCI idiopàtica (IRLS > 15), amb, almenys, símptomes durant 2-3 dies a la setmana en els 3 mesos anteriors. <i>Exclusió:</i> dones embarassades, en període de lactància o amb mètodes anticonceptius no adequats; diabètics o amb malalties renals, hepàtiques,	De 0,125 mg sal/dia a 0,75 mg sal/dia de pramipexol (n = 230) vs. placebo (n = 115). Tots els pacients de tractament actiu comencen amb 0,125 mg sal/dia i se'n va modificant la dosi en intervals de 7 dies fins a arribar a la dosi assignada. Presa de la medicació: 2-3 hores abans	Eficàcia: 2 variables principals: - IRLS - CGI-I: % de pacients responedors (pacient responedor quan refereix "millora molt important" o "molta millora"). AIT.	A les 6 setmanes: <i>Canvi del valor basal en l'escala IRLS:</i> • placebo -5,7 (± 0,9) (dosi mitjana 0,47 mg/dia) vs. • pramipexol -12,3 (± 0,6) (dosi mitjana 0,35 mg/dia), p < 0,0001. <i>% pacients responedors CGI-I:</i> 32,5 % placebo vs. 62,9 % pramipexol, p < 0,0001. Efectes 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 i mareig van ser més prevalents en el grup placebo. En un pacient del grup pramipexol els EA van ser motiu d'abandonament.		3

		gastrointestinals, pulmonars, neurològiques i endocrines; amb trastorns del son o malalties psicòtiques o mentals; historial d'abús de substàncies; maneig de maquinària perillosa.	d'anar a dormir.				
--	--	---	------------------	--	--	--	--

Tots els estudis es refereixen a la dosi de pramipexol sal: 0,125 mg de pramipexol sal equivalen a 0,088 mg de pramipexol base (els comprimits de Mirapexin® es refereixen a la dosi de pramipexol base).

Abreviatures

SCI: síndrome de cames inquietes

IRLS: *International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale* (escala d'avaluació de l'SCI)

CGI-I: *Clinical Global Impressions-Improvement Scale* (impressió global clínica de millora)

AIT: anàlisi per intenció de tractar

MPES: moviments periòdics de les extremitats durant el son

IMPEL: índex de moviments periòdics de les extremitats durant el temps en llit

EA: efecte advers