

Pramipexol

Enfermedad de Parkinson y síndrome de piernas inquietas

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Hospital de Barcelona

Fecha 18/07/2018

Glosario:

El pramipexol es un agonista de la dopamina con indicación aceptada en la enfermedad de Parkinson y en el síndrome de piernas inquietas. En nuestro centro se utiliza para pacientes que lo llevan como medicación crónica.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pramipexol

Indicación clínica solicitada: Enfermedad de Parkinson y síndrome de piernas inquietas

Autores / Revisores: Dra. Carmen Lacasa

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dra. Carmen Lacasa.

Servicio: Farmacia

Justificación de la solicitud: Utilización extendida a nivel ambulatorio. Consumo de unidades en 2017 en nuestro centro de las presentaciones 1.074 comprimidos de 0,18 mg, 0,7 mg y 1,05 mg como medicación crónica del paciente. Fecha primer registro 1998.

Posicionamiento terapéutico sugerido: Enfermedad de Parkinson solo en inicio o combinada con levodopa en enfermedad avanzada

Fecha recepción de la solicitud: 4 de junio de 2018

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Pramipexol

Nombre comercial: Mirapexin®, y 19 EFG

Laboratorio: Boehringer Ingelheim España y 19 laboratorios más de EFG

Grupo terapéutico: Antiparkinsonianos agonistas dopaminérgicos. Código ATC: N04BC

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Receta médica

Información de registro: Primera autorización febrero de 1998

Última renovación: febrero de 2008

Última renovación texto: febrero de 2018

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Pramipexol comp 0,18 mg	100	665031	0,26	0,17
Pramipexol comp 0,7 mg	100	665033	0,99	0,66
Pramipexol comp R 1,05 mg	30	699821	1,48	0,99
Pramipexol comp R 0,26 mg			No en HdB	A veces problema sustitución
Pramipexol comp R 2,1 mg			No en HdB	

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Coste al Hospital de Barcelona

3.2 Área descriptiva del problema de salud

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad crónica y degenerativa del sistema nervioso que se caracteriza por falta de coordinación, rigidez muscular y temblores. Fue descrita

por primera vez por James Parkinson en 1817. La causa es desconocida, aunque probablemente es multifactorial, siendo los principales factores etiológicos de naturaleza genética y ambiental. Se han hecho importantes avances en los posibles mecanismos de degeneración neuronal. Este extraordinario progreso se debe a los nuevos descubrimientos sobre la anatomía y función de los ganglios basales y por estudios de parkinsonismo en modelos experimentales.¹

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	La lesión fundamental de la EP recae en la parte compacta de la sustancia negra (SN), que forma parte de los ganglios basales (GB). ¹
Principales manifestaciones clínicas	Temblor, bradicinesia, rigidez y alteración de los reflejos posturales
Incidencia y prevalencia	La enfermedad de Parkinson en España tiene una incidencia y prevalencia similar al resto de Europa. Con la estimación de población actual se obtiene que debe haber en España al menos 300.000 pacientes con enfermedad de Parkinson y a al menos un nuevo caso por 10.000 habitantes año. ² La edad media de comienzo es en torno a los 55 años y la mayoría de los enfermos tienen entre 50 y 80 años de edad. Su curso es progresivo y el proceso aumenta la mortalidad. ¹
Evolución / Pronóstico	Enfermedad progresiva
Grados de gravedad / Estadiaje	Leve, moderada y avanzada
Carga de la enfermedad	Produce gran impacto en la calidad de vida del paciente y aumenta a casi el doble la mortalidad de los pacientes. Además supone un coste económico muy importante para el país, que puede llegar hasta más de 17.000 € anuales por paciente y que con el envejecimiento de la población y las nuevas terapias va a ir incrementándose.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Actualmente la enfermedad de Parkinson no tiene cura, pero sí se puede controlar eficazmente. Se conocen muchos aspectos del proceso neurodegenerativo subyacente a la enfermedad, pero los tratamientos que lo modifican todavía están en fase experimental. Por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson actual se dirige únicamente a mejorar los síntomas derivados de la pérdida y muerte neuronal. Como consecuencia de esto, los afectados de párkinson deben ingerir estos fármacos antiparkinsonianos de por vida, según la dosis y combinación de medicamentos que su neurólogo considere más adecuado para su caso en particular.

En la enfermedad de Parkinson el tratamiento va dirigido tanto el control de los síntomas motores como al de los no motores pues a veces estos últimos son incluso más incapacitantes. Al inicio de la enfermedad, predominan los síntomas motores que responden a levodopa pero, en el caso de la enfermedad de Parkinson avanzada, los problemas a resolver son los relacionados con los efectos secundarios a largo plazo de la medicación dopaminérgica así como síntomas motores y no motores que no responden a levodopa.

El tratamiento más utilizado es el farmacológico (fármacos basados en la dopamina, agonistas dopaminérgicos, IMAO-B, ICOMT, amantadina, anticolinérgicos, levodopa duodenal por gastrostomía en perfusión continua e infusión subcutánea de apomorfina). En casos muy seleccionados (20% de pacientes) se puede realizar por cirugía la estimulación cerebral profunda.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación. Cálculo para consumo 2017 (764, 445 y 461 comprimidos respectivamente)

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Levodopa-carbidopa	Levodopa-benserazina	Ropinirol
Presentación	100-25 mg	200-50 mg	1 mg
Posología	Variable	Variable	Variable
Efectos adversos	Discinesia	Discinesia	Mareos, náuseas
Utilización de recursos	61 euros	127 euros	46 euros
Conveniencia	XX	XX	XX

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA y AEMPS: En adultos en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas en las que 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"). MIRAPEXIN está indicado en adultos en el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave, hasta una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal). 23 de febrero de 1998.

FDA: Enfermedad de Parkinson y síndrome de piernas inquietas moderado o severo. Junio de 1997.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.⁴

Enfermedad de Parkinson

La dosis diaria debe dividirse en dosis iguales, tres veces al día.

Tratamiento inicial

Las dosis deben aumentarse gradualmente, partiendo de una dosis inicial diaria de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal), que se incrementará cada 5-7 días. Siempre que los pacientes no experimenten reacciones adversas intolerables, la dosis debe titularse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Pauta de escalada de dosis de pramipexol				
Semana	Dosis (mg de base)	Dosis diaria total (mg de base)	Dosis (mg de sal)	Dosis diaria total (mg de sal)
1	1,5x0,18	0,27	1,5x0,25	0,375
2	3x0,18	0,54	3x0,25	0,75
3	6 x 0,18 ó 1,5 x 0,7	1,1	6 x 0,25 ó 1,5 x 1,00	1,5

Si es necesario un incremento de dosis adicional, la dosis diaria se debe aumentar en 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) por día. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la incidencia de somnolencia aumenta con dosis superiores a 1,5 mg (de sal) por día (ver sección 4.8).

Tratamiento de mantenimiento

La dosis individual de pramipexol debe estar comprendida entre 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) y un máximo de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) diarios. Durante el aumento progresivo de dosis en ensayos pivotaes, la eficacia se observó con una dosis inicial diaria de 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). Ajustes adicionales en la dosificación deben realizarse en base a la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. En los ensayos clínicos, aproximadamente un 5% de los pacientes fueron tratados con dosis inferiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). En la enfermedad de Parkinson avanzada, 4 pueden ser útiles dosis de pramipexol superiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal) al día en pacientes, en los cuales se pretenda una reducción del tratamiento con levodopa. Se recomienda una reducción de la dosis de levodopa, tanto durante la escalada de dosis, como durante el tratamiento de mantenimiento con MIRAPEXIN, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5). Interrupción del tratamiento La interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de síndrome neuroléptico maligno. La dosis de pramipexol debe disminuirse en etapas de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal).

Posteriormente, la dosis se reducirá en etapas de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) por día

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pramipexol en niños menores de 18 años. El uso de pramipexol en la población pediátrica para la indicación de la enfermedad de Parkinson no es relevante.

Insuficiencia renal:

La eliminación de pramipexol depende de la *función renal*. Para iniciar el tratamiento, se recomiendan las siguientes pautas posológicas: Los pacientes con un *aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min* no requieren una reducción de la dosis diaria o de la frecuencia de las dosis. En pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de 0,176 mg base (0,25 mg de sal) debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) dos veces al día. No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,57 mg de pramipexol base (2,25 mg de sal). En pacientes con un *aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min*, la dosis diaria de pramipexol debe administrarse como dosis única, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) diarios. No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,1 mg de pramipexol base (1,5 mg de sal). Si la función renal se deteriora durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis diaria debe reducirse en el mismo porcentaje con que disminuye el aclaramiento de creatinina, es decir, si el aclaramiento de creatinina desciende en un 30%, la dosis diaria de pramipexol debe reducirse también en un 30%. La dosis diaria puede administrarse fraccionada en dos tomas, si el aclaramiento de creatinina oscila entre 20 y 50 ml/min, y en una única toma, si el aclaramiento de creatinina es inferior a 20 ml/min.

Insuficiencia hepática:

Es probable que no sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ya que aproximadamente el 90% del principio activo absorbido se excreta a través del riñón. Sin embargo, la influencia potencial de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de pramipexol no ha sido investigada.

4.5 Farmacocinética.

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.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles en la enfermedad de Parkinson

Se realizó una búsqueda en el MEDLINE con las palabras clave pramipexole, clinical trials Parkinson y se encontraron 368 referencias de las que se seleccionaron 31.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Los puntos primarios y finales fueron:

- Las partes II y III de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1.

Guttman M.⁵ Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Neurology. 1997 Oct;49(4):1060-5.

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- Nº de pacientes: 247
- Diseño: Aleatorizado, doble ciego y multicéntrico
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: pramipexol, bromocriptina y placebo
- Criterios de inclusión: pacientes con periodos off
- Tipo de análisis: partes II y III de la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson Rating Scale (UPDRS)

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Pramipexol % pacientes	Bromocriptina % pacientes	Placebo % pacientes	Pramipexol vs placebo p	Bromocriptina vs placebo p
Mejoras UPDRS					
Parte II (Actividades vida diaria)	26,7%	14%	4,8%	0,0002	0,02
Parte III (Evaluación motora)	34%	23,8%	5,7%	0,0006	0,01
Seguridad: Sin diferencias importantes pramipexol y bromocriptina					

Shannon KM⁶, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. Neurology. 1997 Sep;49(3):724-8.

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- Nº de pacientes: 335
- Diseño: Aleatorizado, doble ciego y multicéntrico
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pramipexol frente a placebo
- Criterios de inclusión: Pacientes con Parkinson idiopático que no reciben levodopa
- Pérdidas: 17% grupo pramipexol y 20% grupo placebo
- Seguimiento de 24 semanas

Resultados

Mejoras UPDRS	Pramipexol	Placebo	P		
Parte II (Actividades vida diaria)			Menor o = 0,0001		
Parte III (Evaluación motora)			Menor o = 0,0001		Las diferencias comenzaron a detectarse en la semana 3 con dosis de 1,5 mg/día
Seguridad: Náuseas, insomnio, estreñimiento y somnolencia	Más frecuentes				

Parkinson Study Group⁷ Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study.. JAMA. 1997 9;278(2):125-30.

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- Nº de pacientes: 264 pacientes en EP temprana
- Diseño: Aleatorizado, doble ciego y multicéntrico
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Criterios de inclusión: pacientes que no requerían levodopa u otros agonistas dopaminérgicos
- Pérdidas: 2% placebo, 19% dosis 1,5 mg/d, 8% para 3 mg/d, 12% para 4,5 mg/d y 33% para 6 mg/d.
- seguimiento de 10 semanas

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Pramipexol	Placebo			
Cambios a las 10 semanas en la escala total de UPDRS	20% (7,5 a 9 unidades escala)	0,9 unidades escala			
Seguridad: se midió por los % de abandonos expuestos en pérdidas					

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Tabla 5.3.a.1 Gottwald⁸ MD, Bainbridge JL, Dowling GA, Aminoff MJ, Alldredge BK. New pharmacotherapy for Parkinson's disease. Ann Pharmacother. 1997. 31(10):1205-17. <i>Incluyó estudios hasta 1997 con cabergolina, pramipexol y ropinirol</i> <i>Se indican las ventajas sobre levodopa</i>					
Variable principal estudiada					
Retraso en introducir levodopa					
Aparición de discinesias por levodopa					
Mejora en Parkinson avanzado como adjunto					
Resultado positivo en las tres variables. ESTUDIO INDEPENDIENTE.					
Kulisevsky J⁹, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Saf. 2010. 1;33(2):147-61. 40 estudios incluidos de 1975 a 2008					
Variable principal estudiada	Pramipexol vs placebo	Ropinirol versus pramipexol	RR		
Confusión	Más		(2.64 [95% CI 1.18, 5.91])		
Extremimiento	Más		(2.23 [95% CI 1.53, 3.25])		
Náuseas		Más	(2.25 [95% CI 1.85, 2.74] vs 1.48 [95% CI 1.24, 1.76]), (1.87 [95% CI 1.48, 2.37] vs 1.20 [95% CI 1.01, 1.43]), (2.45 [95% CI 1.30, 4.61] vs 1.68 [95% CI 1.25, 2.25])		
Mareo			(2.71 [95% CI 1.74, 4.21] vs 2.27 [95% CI 1.58, 3.27]).		
Somnolencia					
Discinesia					
Alucinaciones		Menos	(3,36 [95% CI 2,41, 4,68])		
ESTUDIO INDEPENDIENTE					
Etminan M¹⁰, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. Drug Saf. 2003;26(6):439-44. Medline, Embase, Cochrane Library e International Pharmaceutical Abstracts					
Variable principal estudiada	RR Pramipexol vs placebo	RR Ropinirol vs placebo			Observaciones
Hipotensión	1.65 [95% CI 0.88-3.08]	(6.46 [95% CI 1.47-28.28])			
Alucinaciones	5.2 [95% CI 1.97-13.72]	2.75 [95% CI 0.55-13.73]			
Somnolencia	2.01 (95% CI 2.17-3.16)	5.73 (95% CI 2.34-14.01)			
ESTUDIO INDEPENDIENTE					

Leentjens AF¹¹, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. Clin Ther. 2009;31(1):89-98.

Incluye 7 estudios con acceso a datos originales para analizar efecto pramipexol sobre ánimo y motivación
Bases de datos fabricante

Variable principal estudiada	Pramipexol	Placebo	OR	
Mejora ánimo (%)	64,7	43,4	2,41; P < 0,001	
Mejora motivación	63,2	45	2,06; P < 0,001	

ESTUDIO INDEPENDIENTE

5.4 Eficacia en el Síndrome de Piernas Inquietas

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) consiste en discomfort o necesidad urgente de mover las piernas que se manifiesta en reposo o durmiendo y mejora con el movimiento y empeora durante la noche. La causa puede ser una alteración de la función dopaminérgica central, una alteración del metabolismo del hierro o que pueda ser causa hereditaria.

Los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Aragón¹² y País Vasco¹³ realizaron una revisión en 2008 sobre esta indicación del pramipexol de liberación inmediata y concluían que tanto el pramipexol como el ropinirol y la rotigotina tienen la indicación aceptada en este síndrome y se consideran fármacos de primera línea cuando sea necesaria la terapia farmacológica. Recomendaban utilizar el pramipexol solo cuando los síntomas no remitan y supongan una calidad de vida muy deficiente. Otro estudio¹⁴ en 203 pacientes con pramipexol y 199 pacientes con placebo mostró una mejora en la depresión con alta prevalencia en los pacientes con SPI.

En la tabla siguiente se observan los resultados de cuatro metaanálisis de la eficacia del pramipexol y otros agonistas dopaminérgicos

Referencia	n ensayos	n pacientes	Medida	Eficacia frente a placebo
<i>Liu GJ y cols (2016)</i>	12	3.286	Disminución en la escala IRLS* (media ponderada)	-4.64; 95% IC, -5.95 a -3.33; n 8
			Diferencia de más del 50% de respuesta en la escala SPI	1.57; 95% IC, 1.43 a 1.73; n 8
			Escala de Mejora de la Impresión Clínica Global	RR = 1.54; 95% CI, 1.31 to 1.81; n 9
<i>Quilici S y cols (2008)</i>	3 pramipexol	689	Disminución en la escala IRLS*	-5.45; 95% IC: -7.70; -3.20;
			Escala de Mejora de la Impresión Clínica Global	OR=2.98; 95% IC: 2.08; 4.26;
			Mayor incidencia náuseas	p<0,01
	2 ropinirol	931	Disminución en la escala IRLS	-3.16; 95% IC: -4.26; -2.05
			Escala de Mejora de la Impresión Clínica Global	OR=1.99; 95% IC: 1.52; 2.60
			Mayor incidencia náuseas, vómitos, mareos, somnolencia	p<0,01
<i>Zintzaras E y cols (2010)</i>	18	2.848	Disminución en la escala IRLS	Mejora significativa vs placebo
	Incluyó pramipexol, ropinirol, cabergolina y rotigotina		Escala de Mejora de la Impresión Clínica Global	Mejora significativa vs placebo
	pramipexol vs ropinirol		Disminución en la escala IRLS	-6.63 95% IC (-9.15 to -4.10) vs -3.64 (-4.76 to 2.51)
<i>Sholz H (2011)</i>	37, 35 vs placebo y 2 vs levodopa	7.365	Disminución en la escala IRLS	-5,7 95% IC -6,7 a -4,7
	Pramipexol, pergolida, cabergolina		n movimientos piernas/hora menos	-22,4 95% IC -27,8 a -16,9
	Cabergolina y pramipexol		Disminución en la escala IRLS	MD -5,3, 95% IC -8,4 a -2,1 (vs levodopa)
	Cabergolina y pramipexol		Disminución en la escala IRLS	MD -5,3, 95% IC -8,4 a -2,1 (vs levodopa)

IRLS = Idiopathic Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Drug (place on therapy):¹²

1) *Enfermedad de Parkinson*

- a) Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática con eficacia demostrada tanto en enfermedad temprana como avanzada en ensayos clínicos aleatorizados. El tratamiento del Parkinson comienza con levodopa o bien en combinación con carbidopa o un agonista de la dopamina según los síntomas y naturaleza de la enfermedad. Los agonistas de la levodopa se utilizan como alternativa a la levodopa. El pramipexol es una alternativa a otros agonistas de la dopamina en enfermedad avanzada con complicaciones del tratamiento con levodopa como fluctuaciones on-off y disquinesias. Algunos pacientes que no responden a un agonista de la dopamina pueden

responder a otro. La exacerbación de la disquinesia puede ser un problema en la enfermedad avanzada.

- b) El pramipexol de liberación sostenida está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática. En estudios farmacocinéticos, la administración de esta forma farmacéutica de liberación sostenida una vez al día produce concentraciones plasmáticas similares del fármaco en la presentación de liberación inmediata administrada tres veces al día.

2) *Síndrome de piernas inquietas*

Solo está indicado el pramipexol oral de liberación inmediata en este síndrome con severidad moderada a severa. Se ha mostrado mejoría en la severidad de los síntomas sensoriales y motores, alteraciones del sueño, somnolencia diurna, actividad de la vida diaria, ánimo y progreso de este síndrome en estudios randomizados doble ciego con placebo. Ofrece pautas flexibles adaptadas al alivio de los síntomas del paciente. Falta que sea comparado con otras alternativas farmacológicas como levodopa, pergolide, ropinirol, benzodiazepinas u opiáceos., Falta por determinar su lugar en la terapéutica por carecer de datos comparativos a largo plazo.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

En base al análisis⁴ agrupado de los ensayos controlados con placebo, que incluyen un total de 1.923 pacientes tratados con pramipexol y 1.354 pacientes con placebo, se notificaron reacciones adversas frecuentes en ambos grupos. El 63% de los pacientes con pramipexol y el 52% de los pacientes con placebo presentaron como mínimo una reacción adversa.

La mayoría de las reacciones adversas normalmente comienzan al inicio de la terapia y tienden a desaparecer en el transcurso del tratamiento.

Las reacciones adversas se enumeran dentro de los intervalos de frecuencia (número de pacientes en los que se prevé que se presentará una reacción adversa) según la clasificación por órganos y sistemas, según las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

6.1 Enfermedad de Parkinson, reacciones adversas más frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) en pacientes con enfermedad de Parkinson, más frecuentes con tratamiento con pramipexol que con placebo, fueron náuseas, discinesia, hipotensión, mareo, somnolencia, insomnio, estreñimiento, alucinaciones, dolor de cabeza y fatiga. La incidencia de somnolencia se incrementa a dosis superiores a 1,5 mg de pramipexol sal por día. Una reacción adversa más frecuente en combinación con levodopa fue la disquinesia. La hipotensión puede producirse al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de pramipexol se titula demasiado rápido. En las dos tablas sigioentes se observan clasificados por frecuencia los efectos adversos del pramipexol,

Tabla 1: Enfermedad de Parkinson

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
Poco frecuentes	Neumonía
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones; estado de confusión, alucinaciones, insomnio
Poco frecuentes	Ingesta compulsiva, compra compulsiva, delirio, hiperfagia, hipersexualidad, trastornos de la libido, paranoia, ludopatía, inquietud
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Mareo, discinesia, somnolencia
Frecuentes	Dolor de cabeza
Poco frecuentes	Amnesia, hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes	Alteraciones visuales incluyendo diplopia, visión borrosa y disminución de la agudeza visual
<i>Trastornos vasculares</i>	
Muy frecuentes	Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Poco frecuentes	Disnea, hipo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Estreñimiento, vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad, prurito, exantema
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Fatiga, edema periférico
Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Frecuentes	Disminución de peso incluyendo pérdida de apetito
Poco frecuentes	Aumento de peso

Tabla 2: Síndrome de piernas inquietas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuencia no conocida	síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental. (En €)

Cálculo con el consumo 2017 (1.074, 6.574 y 461 comprimidos respectivamente)

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Pramipexol comp R 1,05, comp 0,18 y comp 0,7 mg	Levodopa-benserazida* levodopa-carbidopa y " más entacapona (todas)	Ropinirol comp 1 mg
Precio unitario (PVL+IVA) *	Varios	Varios	0,1
Posología	Varios	Varios	
Coste día	Varios	Varios	
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	Varios	Varios	
Costes directos asociados **			
Coste global anual	990,5	624	46
Coste incremental (diferencial) *** respecto a la terapia de referencia		365,5	944,5

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.
 **Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

7. AREA DE CONCLUSIONES.

El pramipexol es un antiparkinsoniano agonista dopaminérgico comercializado en EE.UU. en 1997 y en Europa en 1998 y que ha demostrado efectividad en la enfermedad de Parkinson temprana no tratada aún con levodopa y en su fase avanzada. También ha demostrado su eficacia en el síndrome de piernas inquietas aunque esta indicación fue discutida al principio.

*Dado que es un fármaco muy utilizado en la enfermedad de Parkinson, lleva más de 20 años registrado y tiene la ventaja de mejorar la depresión frecuentemente asociada al Parkinson, unido a un incremento de coste aceptable pero que ya estamos gastando en el hospital, **se propone incluirlo en el Formulario de Medicamentos del Hospital.***

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad de Parkinson. Guía de la Sociedad Catalana de Neurología. http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/enfermedad_de_parkinson.pdf. Consultada 12 de julio de 2018.
2. García-Ramos R, López Valdés E, Ballesteros L, Jesús S, Mir P. Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. The social impact of Parkinson's disease in Spain: Report by the Spanish Foundation for the Brain. Neurología 2016. 31: 401-413. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485313001114>. Consultada 13 de julio de 2018.
3. García-Ramos R. Tratamiento del Parkinson. Asociación del Parkinson de Madrid. 2016. <https://www.parkinsonmadrid.org/el-parkinson/el-parkinson-tratamiento/>
4. Mirapexin. Ficha técnica. Texto revisado diciembre de 2017.

5. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):1060-5.
6. Shannon KM1, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology*. 1997 Sep;49(3):724-8.
7. Parkinson Study Group Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study.. *JAMA*. 1997;278(2):125-30.
8. Gottwald MD, Bainbridge JL, Dowling GA, Aminoff MJ, Alldredge BK. New pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Ann Pharmacother*. 1997. 31(10):1205-17.
9. Kulisevsky J1, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf*. 2010. 1;33(2):147-61.
10. Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2003;26(6):439-44.
11. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2009 Jan;31(1):89-98.
12. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Salud Aragón. Consultado 12 de julio de 2018. <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>
13. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza) Consultado 15 de julio de 2018. <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
14. Montagna P1, Hornyak M, Ulfberg J, Hong SB, Koester J, Crespi G, Albrecht S. Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and RLS-related impairment of mood. *Sleep Med*. 2011 Jan;12(1):34-40.
15. Liu GJ, Wu L, Lin Wang S, Xu LL, Ying Chang L, Fu Wang Y. Efficacy of Pramipexole for the Treatment of Primary Restless Leg Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Ther*. 2016 Jan 1;38(1):162-179.
16. Quilici S1, Abrams KR, Nicolas A, Martin M, Petit C, Llew PL, Finnern HW. Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome *Sleep Med*. 2008 Oct;9(7):715-26.
17. Zintzaras E1, Kitsios GD, Papathanasiou AA, Konitsiotis S, Miligkos M, Rodopoulou P, Hadjigeorgiou GM. Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome: a systematic review, quality assessment, and meta-analysis. *Clin Ther*. 2010 Feb;32(2):221-37.
18. Scholz H¹, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Dopamine agonists for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3)
19. Drug Micromedex Pramipexol Place in Therapy. Actualización 21 de agosto de 2018. Consultado 29 de agosto de 2018.

Conflicto de intereses

La autora del informe declara que no tiene conflicto de intereses en su elaboración

- Nombre y apellidos: Carmen Lacasa Díaz
- Institución en la que trabaja: SCIAS Hospital de Barcelona
- Institución que le vincula al informe. SCIAS Hospital de Barcelona