



樂伯克持續性藥效錠0.375毫克

Mirapex 0.375mg prolonged-release tablets

衛署藥輸字 第 025258 號

須由醫師處方使用

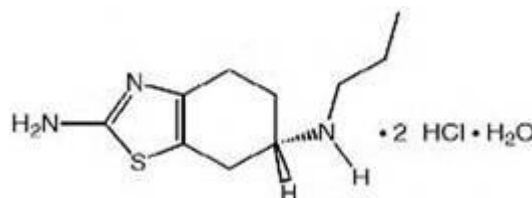
版本日期 2024-06-21

1 性狀

1.1 有效成分及含量

MIRAPEX PR 口服錠劑含有 0.375 mg、0.75 mg 或 1.5 mg 的二氫氯化物單水 pramipexole (pramipexole dihydrochloride monohydrate)，為一種非麥角鹼多巴胺促進劑。Pramipexole dihydrochloride 的化學名稱為 (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-(propylamino)benzothiazole dihydrochloride monohydrate，化學實驗式為 $C_{10}H_{17}N_3S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ ，分子量為 302.26。

化學結構



Pramipexole dihydrochloride 為白色至灰白色 (white to off-white) 粉末，在 296°C 至 301°C 下可熔化與分解。Pramipexole dihydrochloride 在水中的溶解度超過 20%，在甲醇中大約 8%，在乙醇中大約 0.5%，但幾乎不溶於二氯甲烷 (dichloromethane)。

1.2 賦形劑

非活性成分包括羥丙甲纖維素 (hypromellose)、玉米澱粉、卡波姆單質聚合物 (carbomer homopolymer)、二氧化矽溶膠 (colloidal silicon dioxide) 與硬脂酸鎂 (magnesium stearate)。

1.3 劑型

持續性藥效錠

1.4 藥品外觀

樂伯克 持續性藥效錠 0.375 毫克為白色、圓形、具斜邊之錠劑。錠劑正面刻有 "P1"，反面刻有百靈佳殷格翰公司標誌。

樂伯克 持續性藥效錠 0.75 毫克為白色、圓形、具斜邊之錠劑。錠劑正面刻有 "P2"，反面刻有百靈佳殷格翰公司標誌。

樂伯克 持續性藥效錠 1.5 毫克為白色、橢圓形之錠劑。錠劑正面刻有 "P3"，反面刻有百靈佳殷格翰公司標誌。

2 適應症

治療巴金森氏症的徵候及症狀。

3 用法及用量

3.1 用法用量

一般用藥考量

MIRAPEX PR錠劑為一天口服一次，空腹用藥或與食物併用均可。

MIRAPEX PR錠劑必須整顆吞服，不可嚼碎、壓碎或切割。

若MIRAPEX PR錠劑的治療中斷過久，就可能必須重新調整治療劑量。

在巴金森氏症病人的用藥方法

初始劑量為0.375 mg，一天一次。可根據療效與耐受性，逐漸調高劑量，但調整頻率不可多於每5至7天一次(not more frequently than every 5 to 7 days)，首先調至一天0.75 mg，然後每次增加0.75 mg，最多增至一天4.5 mg（最大建議劑量）。

在臨床試驗中，劑量從一天0.375 mg開始，再依個別病人的治療反應與耐受性逐漸調升劑量。從未在臨床試驗中研究過高於一天4.5 mg的劑量。每次調升劑量後，均應至少隔5天或更久評估一次病人的治療反應與耐受性。

由於臨床試驗中所採行的用藥方法極具彈性，因此無法決定具體的劑量-反應資訊。

漏服劑量

漏服劑量時，Mirapex 持續性藥效錠，應在正常服用時間後之 12 小時內服用。12 小時後，應忽略漏服的劑量，並在隔天的正常服用時間服用下一個劑量。

中斷治療

Mirapex 持續性藥效錠應以每天 0.75 毫克的速率調降，直到每日劑量降至 0.75 毫克為止。此後，每天應減少 0.375 毫克的劑量。

在併用左多巴療法的病人中用藥

對於同時接受左多巴療法的病人，建議在以 Mirapex 治療的劑量調升期和維持期時，減少左多巴劑量。這可能是必要的，以避免過度的多巴胺刺激。

3.3 特殊族群用法用量

在腎功能不全病人的用藥方法

Pramipexole的清除須仰賴腎功能 [請參閱藥物動力學特性(11)]。

建議開始治療時，採用以下劑量規則：

肌酸酐清除率超過 50 ml/分鐘的病人無需降低每日劑量或用藥頻率。在中度腎功能不全（肌酸酐清除率在30至50 mL / 分鐘）的病人，開始時必須每隔一天服用一次

MIRAPEX PR。須謹慎用藥，並仔細評估治療反應及耐受性，才可於一週後調高每日劑量，並進一步以每次0.375 mg的增幅將劑量調至最高一天2.25 mg。劑量調整頻率不可多於一週一次。

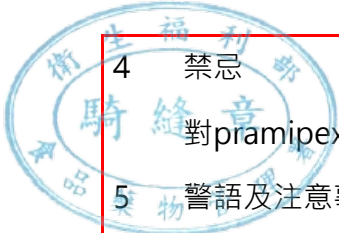
MIRAPEX PR錠劑尚未在重度腎功能不全（肌酸酐清除率低於30mL / 分鐘）或洗腎的病人進行研究，因此不建議在這些病人使用。

在肝功能不全病人的用藥方法

肝功能不全的病人無須降低每日劑量

從速放劑型Pramipexole錠劑轉用MIRAPEX PR

使用速放劑型Pramipexole錠劑的病人可於隔日立即轉用相同每日劑量的MIRAPEX PR錠劑。速放劑型Pramipexole錠劑與MIRAPEX PR錠劑互相轉用時，必須對病人進行監測，以決定是否須調整劑量。



4 禁忌

對pramipexole或製劑中任一成分過敏者禁用。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

突然入睡和困倦嗜睡現象

請告知病人，Mirapex 可能具有鎮靜作用，包括困倦與於日常活動中睡著的可能性。因為困倦為可能造成嚴重後果的常見不良事件，病人在有足夠的使用經驗可供判斷 Mirapex 是否會影響其精神與 / 或運動功能之前，請勿開車或從事其他複雜的操作機械活動。請告知病人，若於治療期間任何時間出現困倦情況增加或於日常活動（例如談話或進食）期間出現睡著的新狀況時，在與醫生聯絡之前，請勿開車或從事可能具有危險性的活動。

有症狀的起立型低血壓症

在臨床試驗與臨床經驗中，多巴胺拮抗劑可能造成全身性血壓調節作用受損，而導致起立型低血壓症（orthostatic hypotension），尤其在劑量調升期。此外，巴金森氏症病人對於起立的反應能力亦較低。基於這些原因，對於接受多巴胺致效劑（dopaminergic agonists）（包括MIRAPEX PR）治療的巴金森氏症病人，通常須謹慎監測其是否出現起立型低血壓症的病徵與症狀，尤其在劑量調升期，亦應告知病人有此風險存在。在以安慰劑對照的巴金森氏症臨床試驗中，接受MIRAPEX PR 錠劑治療的387名病人中有10人（3%）出現有症狀的起立型低血壓症，281名安慰劑組病人中則有3人（1%）出現此現象。387名MIRAPEX PR組病人中有一人因低血壓症而中斷治療。

衝動控制 / 強迫行為

病例報告與橫斷面研究(cross-sectional studies)結果顯示，在使用一種或多種可增加中樞多巴胺活性（central dopaminergic tone）的藥物與巴金森氏症的常用治療藥物（包括MIRAPEX PR）時，病人可能出現賭博衝動、性慾增加、花錢慾望強烈、暴飲暴食與 / 或其他強烈慾望，而且無法控制這些衝動。在某些病例（但非全部），這些衝動可在降低劑量或停藥之後消失。因為病人可能並未察覺這些行為不正常，請醫生務必特別詢問病人或其照護者，病人是否於服用MIRAPEX PR期間出現賭博衝動、性衝動、無法自制地花錢或其他衝動，或原有的衝動加重的情形。若病人於服用MIRAPEX PR時出現這類衝動，醫生應考慮降低劑量或停藥。

總計有1056名巴金森氏症病人參與兩項最長為期33週、以安慰劑對照的MIRAPEX PR 試驗。在這些受試者每次就診時，均特別詢問其是否發生這些症狀。總計接受MIRAPEX PR治療的387名受試者中有14人（4%）、接受速放劑型pramipexole錠劑治療的388名受試者中有12人（3%）、以及接受安慰劑治療的281名受試者中有4人（1%）出現強迫行為，包括病態性賭博、性慾過高與 / 或強迫性購買行為。

異常行為(衝動控制異常的反射性症狀及強迫性的行為)

請讓病人和照顧者了解，在接受多巴胺藥物治療的病人中，曾通報出現異常行為（衝動控制異常的反射性症狀及強迫性的行為），如暴飲暴食、強迫型的購物、性慾過高及病態賭博行為。應考慮減少劑量 / 逐漸停藥。



幻覺與意識混亂

幻覺和意識混亂是巴金森氏症病人使用多巴胺促進劑和左多巴的已知副作用。與接受單一療法的早期巴金森氏症病人相比，以 Mirapex 併用左多巴治療的晚期巴金森氏症病人出現幻覺的頻率較高。在原發性腿部躁動症以查驗登記為目的之臨床試驗中，曾通報一例發生幻覺。請告知病人可能會出現（大多為視覺上的）幻覺。

病人應知道可能會出現幻覺且可能對其駕駛能力造成不良影響。

運動困難 (Dyskinesia)

MIRAPEX PR錠劑可能強化左多巴的多巴胺副作用，並可能引發運動困難或導致原有運動困難現象加劇。

腎功能不全

Pramipexole的清除須仰賴腎功能 [請參閱藥物動力學特性(11)]。輕度腎功能不全（肌酸酐清除率高於50 mL / 分鐘）的病人無須降低每日劑量。MIRAPEX PR錠劑尚未在中度至重度腎功能不全（肌酸酐清除率低於50 mL / 分鐘）或洗腎的病人進行研究。

橫紋肌溶解症 (Rhabdomyolysis)

在速放劑型pramipexole的臨床開發計畫中，有一名49歲的晚期巴金森氏症男性病人發生橫紋肌溶解症。該病人住院時肌酸磷酸激酶（CPK）升高（10,631 IU/L），其症狀在停藥後消失。

請告知病人，若出現任何不明原因的肌肉疼痛、觸痛或無力感覺，就必須就醫，因為這些都可能是橫紋肌溶解症的症狀。

白化大鼠的視網膜變化

在一項為期兩年的致癌性研究中，觀察到白化大鼠（albino rats）的視網膜出現病理性變化（感光細胞的退化與喪失）。

對白化小鼠、猴子與迷你豬的視網膜進行評估時，並未發現類似的變化。雖然此作用對人體的可能重要性尚未確立，但不能忽視，因為這可能為一種普遍存在脊椎動物的機制（亦即視盤剝離[disk shedding]）受到破壞。

精神疾病病人

精神疾病病人僅應於潛在利益大於風險的情況下，接受多巴胺促進劑治療。不建議將抗精神疾病藥物與MIRAPEX併用，例如：當多巴胺拮抗效果可被預期時。

以多巴胺療法進行治療時所報告的事件

雖然以下所列舉的事件在pramipexole的研發計畫中可能未曾報告，但使用其他多巴胺藥物可能與這些事件的發生有關。不過，這些事件的預期發生率極低，即使pramipexole引發這些事件的頻率與其他多巴胺療法相近，以目前為止在研究中暴露於pramipexole的病人族群大小而言，即使發生單個病例的可能性亦不大。

停藥後出現的高燒與意識混亂

雖然在pramipexole的研發計畫中未曾報告，但在劑量驟降、停藥或改變抗巴金森氏症療法時，曾有類似「抗精神病藥物惡性症候群」（neuroleptic malignant syndrome）（特徵為體溫升高、肌肉僵直、意識不清與自律神經失調）且無其他明顯病因的一群症狀的報告[請參閱用法用量(3.1)]。

纖維化併發症

在接受麥角鹼衍生物之多巴胺致效劑（ergot-derived dopaminergic agents）治療的病人，曾有後腹膜纖維化（retroperitoneal fibrosis）、肺浸潤、肋膜積液（pleural effusion）、肋膜變厚、心包炎與心臟瓣膜病變病例的報告。雖然這些併發症可能在中斷用藥後消失，但不一定能完全消除。



雖然這些不良事件可能與這些藥物的麥角靈 (ergoline) 構造有關，但並不清楚其他非麥角鹼衍生物之多巴胺促進劑是否亦可導致其發生。

在速放劑型pramipexole錠劑的上市後經驗中，曾有纖維化併發症（包括腹膜纖維化、肋膜纖維化與肺臟纖維化）的可能病例報告。雖然無足夠的證據可供確認pramipexole與這些纖維化併發症之間的因果關係，但無法完全排除pramipexole可能具有的影響。

黑色素瘤 (Melanoma)

流行病學研究顯示，巴金森氏症病人罹患黑色素瘤的風險高於一般大眾（高2至6倍左右），但不清楚所增加的風險是否為巴金森氏症或其他因素（例如用於治療巴金森氏症的藥物）所導致。

基於上述原因，應告知病人與照護者，在使用pramipexole或其它多巴胺促進劑時，均須經常或定期監測是否發生黑色素瘤。

肌張力障礙(Dystonia)

巴金森氏症病人可能出現軸索性肌張力障礙(axial dystonia)，如頸項前屈(antecollis)、軀幹前傾(camptocormia)或側弓反張(pleurothotonus) (比薩症候群Pisa syndrome)。使用多巴胺促進劑(包括pramipexole)偶爾有肌張力障礙的報告，儘管明確地因果關係尚未被確立。藥物治療開始或調整後數月也可能發生肌張力障礙。如果發生肌張力障礙，應該重新審視並考慮調整多巴胺藥物治療方案。

原發性腿部躁動症之惡化

曾有文獻指出以多巴胺激性藥物治療原發性腿部躁動症有可能發生惡化。

惡化的情況為症狀提早在傍晚前出現（或甚至下午），症狀增加，且症狀延伸至其他四肢。在一個超過 26 週有對照組的臨床試驗中，惡化的情況被特別探討。速放劑型Pramipexole 錠劑組有 11.8% 惡化，安慰劑組有 9.4% 惡化。經Kaplan-Meier分析，在用藥組 (pramipexole，人數為152)與安慰劑組 (人數為149)間，其症狀至惡化(Augmentation)的時間並無顯著差異。

糞便中的殘餘物

有些病人曾通報在糞便中發現殘餘物（外觀可能狀似原錠劑）。若有病人通報發生此類事件，醫師應再評估病人對於治療的反應。

多巴胺促進劑戒斷症候群

有研究顯示在使用多巴胺促進劑（包括pramipexole）期間或停用多巴胺促進劑之後，可能出現藥物戒斷症候群。其危險因子包括高濃度的多巴胺累積。藥物戒斷症候群包含冷漠、焦慮、抑鬱、疲勞、出汗和疼痛，且對levodopa無反應。在停止用藥前，應告知病人潛在的戒斷症狀，並在停藥期間和停藥後進行密切監測。如果出現嚴重的戒斷症狀，可以考慮以最低有效劑量暫時重新服用多巴胺促進劑。

5.2 藥物濫用及依賴性

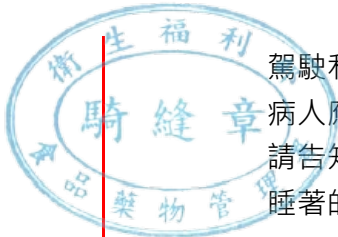
管制物質

Pramipexole非管制物質。

濫用與成癮

Pramipexole尚未在動物或人體進行系統性的藥物濫用、耐受性或成癮狀況研究，但在自行攝食古柯鹼的大鼠模型中，pramipexole的影響極小或毫無影響。

5.3 操作機械能力



駕駛和操作機械

病人應知道可能會出現幻覺且可能對其駕駛能力造成不良影響。

請告知病人，Mirapex PR 錠劑可能具有鎮靜作用，包括困倦嗜睡現象與於日常活動中睡著的可能性。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕大鼠於器官生成期間口服 0.1、0.5或1.5 mg/kg/day劑量的pramipexole，在最高測試劑量下，會導致胚胎完全吸收的高發生率。這會增加胚胎致死率，一般認為係因pramipexole降低催乳激素(prolactin)的作用所致，因為催乳激素為大鼠胚胎著床與維持初期懷孕所需（但在兔子或人類則否）。因為在這些研究中出現懷孕中斷與早期胚胎流失的事件，因此無法充分評估pramipexole導致大鼠胎兒畸形的可能性。不影響大鼠胚胎致死之最高劑量的母體血液中藥物暴露量(AUC)，約等於人類接受人體最大建議劑量(Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 4.5 mg/day。在胚胎及胎兒發育試驗中，懷孕兔子於器官生成期間口服0.1、1或10 mg/kg/day劑量的pramipexole（血漿AUC約為人體適用MRHD時的70倍），沒有不良反應事件發生。在懷孕較晚階段與整個授乳期間接受0.1、0.5或1.5 mg/kg/day劑量的pramipexole，其乳鼠出生後的生長受到抑制。後代生長無發生不良反應的劑量為0.1 mg/kg/day，其母體血液中藥物暴露量低於人體最大建議劑量。

6.2 哺乳

尚無研究Mirapex PR 錠劑分泌至女性乳汁中。在大鼠中，母乳的藥物濃度高於血漿的藥物濃度。由於 Mirapex PR 錠劑治療會抑制人類泌乳激素的分泌，因此可預期哺乳會受到抑制。所以，在哺乳期間不得使用 Mirapex PR 錠劑。

6.3 有生育能力的女性與男性

尚未研究對人類生殖能力的影響。動物研究並未指出其對雄性生殖能力造成直接或間接的有害作用。

6.4 小兒

尚未評估MIRAPEX PR錠劑在兒童病人使用的藥物動力學狀況、安全性與療效。

6.5 老年人

由於pramipexole的腎臟清除率會因老年人腎功能下降而降低，pramipexole在65歲以上者的口服總清除率大約較年輕病人降低30%，因此其清除半衰期從大約8.5小時增至12小時。在早期巴金森氏症病人所進行以安慰劑對照的MIRAPEX PR錠劑臨床試驗中，259名受試者中有47%的年齡≥65歲。在接受MIRAPEX PR錠劑的受試者中，老年人較常出現幻覺現象，≥65歲的受試者有13%出現幻覺，<65歲者則僅2%。

6.7 腎功能不全

Pramipexole的清除取決於腎功能高低。洗腎病人的pramipexole清除率極低，因為經由洗腎所移除的pramipexole量非常少。

7 交互作用



Pramipexole 與血漿蛋白的結合程度非常低 (< 20%)，在人體中很少出現生物轉化。因此，不太可能與影響血漿蛋白結合或透過生物轉化清除的其他藥物產生交互作用。

抑制腎小管主動分泌鹼性（陽離子）藥物之藥物（如 cimetidine），或本身是由腎小管主動分泌作用而清除之藥物，可能會與 Mirapex PR 錠劑產生交互作用，進而導致其中一種或兩種藥物的清除率降低。如果同時使用這類藥物（包括 amantadine）進行治療時，應特別留意多巴胺過度刺激的徵象，例如運動障礙、煩亂不安或幻覺。如果有這些徵象時，必須降低劑量。

Selegiline 和左多巴不會影響 pramipexole 的藥物動力學。Pramipexole 不會改變左多巴的整體吸收或清除程度。尚未研究與抗膽鹼劑和 amantadine 的交互作用。由於抗膽鹼劑主要經由肝臟代謝清除，所以不太可能與 pramipexole 產生藥動學上的藥物交互作用。使用 amantadine 時，可能透過腎臟中相同的排泄系統產生交互作用。

當增加巴金森氏症病人的 Mirapex PR 錠劑劑量時，建議減少左多巴的劑量，並維持其他抗巴金森藥物的劑量。

由於可能具有加成作用，當病人同時使用 Mirapex PR 與其他鎮靜劑或飲酒時、以及併用可增加血漿中 pramipexole 濃度的藥物（如 cimetidine）時，均須特別謹慎。

多巴胺拮抗劑

因為 pramipexole 為多巴胺促進劑，因此多巴胺拮抗劑（例如，抗精神疾病藥物 [phenothiazines、butyrophenones、thioxanthenes] 或 metoclopramide）可能降低 MIRAPEX PR 錠劑的療效。

抗精神病藥物

不建議將抗精神病藥物與 MIRAPEX 併用，例如：當多巴胺拮抗效果可被預期時（請參閱「警語及注意事項」欄）。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

感染與侵染

肺炎

內分泌異常

抗利尿激素分泌異常

精神異常

異常行為（衝動控制異常的反射性症狀及強迫性的行為），如暴飲暴食、強迫型的購物、性慾過高及病態賭博行為

異常作夢

精神混亂

妄想症

幻覺

進食過度

失眠

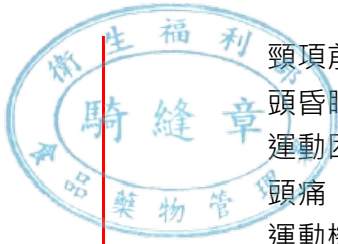
性慾失調

偏執

坐立不安

神經系統異常

健忘



頸項前屈(antecollis)

頭昏眼花

運動困難

頭痛

運動機能亢進

困倦

突然入睡

暈厥

眼睛異常

視力損傷(含複視、視覺模糊及視覺敏銳度降低)

心臟異常

心臟衰竭

血管異常

低血壓

呼吸、胸腔及橫隔膜異常

呼吸困難

打嗝

腸胃道異常

便秘

噁心

嘔吐

皮膚及皮下組織異常

過敏

搔癢

皮疹

生殖系統和乳房異常

陰莖自發性勃起

一般異常及使用部位症狀

疲勞

周邊水腫

多巴胺促進劑戒斷症候群 (參見警語及注意事項)

檢查數值

體重下降(含食慾減低)

體重增加

特定不良反應的說明

出現突然入睡和困倦嗜睡現象

曾有報告指出，接受 pramipexole 的病人於日常活動（包括駕駛）中睡著，有時候會發生意外。這些情況中有些並沒有預先的徵兆，如困倦嗜睡的現象，這是接受 pramipexole 的病人之常見症狀，且根據目前對睡眠生理的瞭解，這些人是直接睡著。與治療持續時間並無明確的關係。有些病人服用其他可能具有鎮靜作用的藥物。在大多數可取得資訊的案例中，減少劑量或中斷療法後就沒有再出現這些症狀。

低血壓



與安慰劑治療相比，服用 Mirapex 的低血壓發生率並未增加。然而，每位病人可能在治療開始時發生低血壓，尤其是當 Mirapex 的劑量調整速度過快時。

性慾失調

Mirapex 可能會造成性慾失調（性慾增加或減少）。

心衰竭

在臨床試驗和上市後經驗中，曾有服用 pramipexole 的病人通報發生心衰竭。在一項藥物流行病學試驗中，使用 pramipexole 的心衰竭風險比未使用 pramipexole 的還高。尚未證實 pramipexole 和心衰竭之間的因果關係。

8.2 臨床試驗經驗

因為臨床試驗係在各種狀況下進行，因此某藥物於臨床試驗中所觀察到的不良事件發生率，無法與另一藥物於臨床試驗（或相同藥物之不同配方的另一項研發計畫）中的發生率直接進行比較，亦可能無法反映臨床上所觀察到的發生率。

在MIRAPEX PR錠劑上市前的研發期間，早期巴金森氏症病人接受MIRAPEX PR錠劑、安慰劑或速放劑型pramipexole錠劑治療。此外，亦在156名早期巴金森氏症（Hoehn與Yahr第I-III期）病人進行一項隨機分組、雙盲、平行組別的試驗，以評估從速放劑型pramipexole錠劑隔日即轉用MIRAPEX PR錠劑的狀況。在後一項研究中，受試者可同時接受穩定劑量之左多巴、單胺氧化酶B抑制劑（MAOB-I）類藥物、抗膽鹼劑或amantadine等藥物的單方療法或合併療法治療。在第三項試驗中，晚期巴金森氏症病人接受MIRAPEX PR錠劑、安慰劑或速放劑型pramipexole錠劑治療，作為左多巴的輔助療法。

早期巴金森氏症

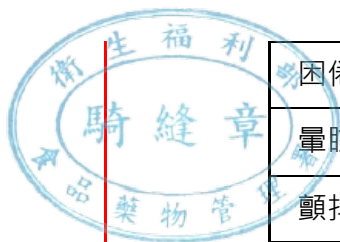
在早期巴金森氏症病人的試驗中，以MIRAPEX PR錠劑治療33週之後，最常見的不良事件（發生率 $\geq 5\%$ 且較安慰劑高）包括困倦、噁心、便秘、暈眩、疲勞、幻覺、口乾、肌肉痙攣與周邊水腫。

接受MIRAPEX PR錠劑治療33週的223名受試者中，有24人（11%）因不良事件而中斷治療，接受安慰劑的103名受試者中有4人（4%），接受速放劑型pramipexole錠劑的213名受試者中則約有20人（9%）出現此狀況。最常導致MIRAPEX PR錠劑治療中斷的不良事件為噁心（2%）。

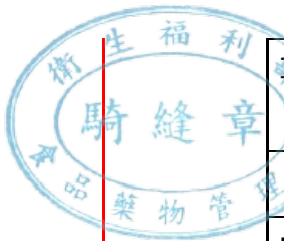
表1所列為在早期巴金森氏症的雙盲、以安慰劑對照的研究中，以MIRAPEX PR治療33週期間發生率至少2%且高於安慰劑組的不良事件。在該研究中，受試者未併用左多巴，但允許以左多巴作為救援藥物。

表1：在為期33週、雙盲、以安慰劑對照的早期巴金森氏症試驗中，接受治療後出現之不良事件發生率（在以MIRAPEX PR治療之受試者的發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑的事件）。

身體系統 / 不良事件	安慰劑	MIRAPEX PR	速放劑型 pramipexole
	(n=103)	(n=223)	(n=213)
	%	%	%
神經系統異常			



困倦	15	36	33
暈眩	7	12	12
顫抖	1	3	3
平衡異常	1	2	0
腸胃異常			
噁心	9	22	24
便秘	2	14	12
口乾	1	5	4
嘔吐	0	4	4
上腹痛	1	3	4
消化不良	2	3	3
腹部不適	0	2	1
精神病症			
幻覺，包括視覺、聽覺與混合出現	1	5	6
失眠	3	4	4
突然睡著	1	3	6
睡眠障礙	1	2	3
憂鬱症	0	2	0
全身性異常與用藥部位狀況			
疲勞	4	6	6
周邊水腫	4	5	8
無力	2	3	1
肌肉骨骼與結締組織異常			
肌肉痙攣	3	5	3
受傷、中毒與療法所引發之併發症			
摔倒	1	4	4



耳朵與內耳迷路 (labyrinth) 異常			
眩暈	1	4	2
呼吸、胸部與縱隔 膜異常			
咳嗽	1	3	3
代謝與營養異常			
食慾增加	1	3	2
血管性異常			
起立型低血壓症	1	3	0

因為此研究係採彈性劑量調整的設計，因此無法評估劑量對不良事件發生率的影響。

最初的不良事件可能發生於劑量調整期或維持期。接受MIRAPEX PR治療者的某些不良事件於劑量調整期出現，並持續 (≥ 7 天) 至維持期 (亦即，MIRAPEX PR組% - 安慰劑組% = 治療差異 $\geq 2\%$) ;包括困倦、噁心、便秘、疲勞與口乾。

在156名早期巴金森氏症病人 (使用或未使用左多巴) 所進行一項雙盲、隨機分組、平行組別的試驗中，評估從速放劑型pramipexole錠劑隔日即轉用每日劑量相同的MIRAPEX PR錠劑時病人的耐受性狀況。從速放劑型pramipexole錠劑轉用MIRAPEX PR錠劑的104名受試者中，有一人因不良事件 (眩暈與噁心) 而中斷治療。

晚期巴金森氏症

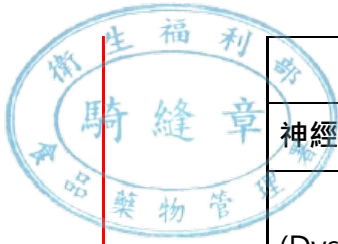
在晚期巴金森氏症病人 (併用左多巴) 所進行的試驗中，以MIRAPEX PR錠劑治療18週期間最常出現 (發生率 $\geq 5\%$ 且高於安慰劑組) 的不良事件為運動困難、噁心、便秘、幻覺、頭痛與食慾不振。

接受MIRAPEX PR錠劑治療18週的164名病人中，有8人 (5%) 因不良事件而中斷治療，接受安慰劑的178名病人中有7人 (4%)，接受速放劑型pramipexole錠劑的175名病人中有8人 (5%) 出現此狀況。最常導致MIRAPEX PR錠劑治療中斷的不良事件為噁心 (1%) 與幻覺 (1%)。

表2所列為晚期巴金森氏症病人接受MIRAPEX PR錠劑治療18週期間所出現發生率至少2%且高於安慰劑的不良事件。在此試驗中，接受MIRAPEX PR錠劑、速放劑型pramipexole錠劑或安慰劑治療的受試者亦同時接受左多巴。

表2：在雙盲、以安慰劑對照的晚期巴金森氏症試驗*中，接受治療後出現之不良事件發生率 (在以MIRAPEX PR治療之受試者的發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑的事件)。

身體系統 / 不良事件	安慰劑	MIRAPEX PR	速放劑型 pramipexole
	n=178	n=164	n=175



	%	%	%
神經系統異常			
運動困難 (Dyskinesia)	8	17	18
頭痛	3	7	4
暈眩 (姿勢性)	1	2	3
腸胃異常			
噁心	10	11	11
便秘	5	7	6
唾液分泌過多	0	2	0
腹瀉	1	2	1
精神病症			
幻覺，包括視覺、聽覺與混合出現	2	9	7
失眠	2	4	4
代謝與營養異常			
食慾不振	2	5	1
肌肉骨骼與結締組織異常			
背痛	1	2	3

*第18週時的最後分析

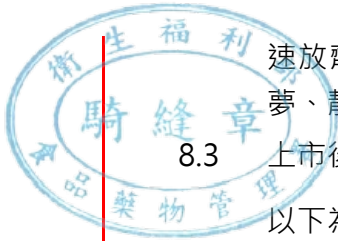
因為此研究係採彈性劑量調整的設計，因此無法評估劑量對不良事件發生率的影響。

最初的不良事件可能發生於劑量調整期或維持期。接受MIRAPEX PR治療者的某些不良事件於劑量調整期出現，並持續 (≥ 7 天) 至維持期 (亦即，MIRAPEX PR組% - 安慰劑組% = 治療差異 $\geq 2\%$)，包括運動困難與失眠。

實驗室檢測

在MIRAPEX PR錠劑研發期間，在例行性實驗室檢測中並未發現任何全身性異常結果。因此，在例行性監測方面並無具體的指引供遵循，須由醫生自行決定病人需要接受哪些監測。

速放劑型 *pramipexole* 或 MIRAPEX PR 錠劑於早期和晚期巴金森氏症臨床試驗期間所觀察到的其他不良事件



8.3

速放劑型pramipexole或MIRAPEX PR錠劑於臨床試驗中的其他不良事件包括異常作夢、靜坐不能、健忘、性慾減退、體重下降、呼吸困難、肺炎和視力異常。

上市後經驗

以下為速放劑型pramipexole或是MIRAPEX PR錠劑核准使用後所發現的不良反應，主要發生於巴金森氏症病人。因為這些反應係由不確定大小之族群的自發通報，不一定能靠估計其發生率或確立其與藥物暴露的因果關係。是否將這些反應納入藥物標示通常須根據一項或多項以下因素決定：(1) 反應嚴重程度，(2) 通報頻率，或 (3) 與pramipexole錠劑的因果關係強度。

心臟異常: 心臟衰竭

腸胃道異常: 嘔吐

一般異常及使用部位症狀: 多巴胺促進劑戒斷症候群

代謝與營養異常: 抗利尿激素分泌異常(SIADH)、體重增加

肌肉骨骼與結締組織異常: 姿勢畸形(postural deformity)

神經系統異常: 暈厥

皮膚和皮下組織異常: 皮膚反應(包括紅斑、皮疹、瘙癢、蕁麻疹)

上市後通報曾有病人注意到他們的糞便中有錠劑殘餘物，類似於膨脹的MIRAPEX PR整顆錠劑或錠劑膨脹後的碎片。某些病人表示，當觀察到藥錠殘留時，他們的巴金森病症狀會惡化。若有病人通報發生此類事件，醫師應再評估病人對於治療的反應。

9 過量

無嚴重藥物過量的臨床經驗。一名受試者於臨床試驗中以11 mg / 天的劑量使用pramipexole兩天，其血壓維持穩定，但脈搏增至100至120下 / 分鐘。尚無與劑量增加有關的其他不良事件報告。

多巴胺促進劑過量尚無解毒劑可用。若出現中樞神經系統刺激徵象，可使用phenothiazine或其他butyrophenone抗精神疾病藥物進行治療，但這類藥物對於反轉藥物過量之作用的功效尚未經過評估。藥物過量的處理可能需要病人接受一般性的支持措施以及洗胃、靜脈輸注與心電圖監測。

10 藥理特性

藥物治療組：多巴胺促進劑

ATC 代碼：N04BC05

10.1 作用機轉

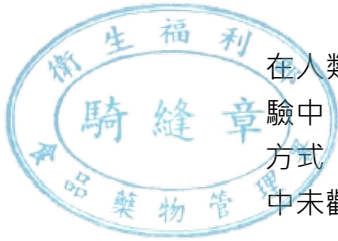
Pramipexole 作為 Mirapex 的活性成分，是多巴胺促進劑，與 D2 亞族的多巴胺受體結合具有極高的選擇性和專一性，且對 D3 受體具有較高的親和力；亦具有完全的內在活性。

Mirapex 透過刺激紋狀體 (striatum) 中之多巴胺受體，來減緩巴金森氏症的運動缺陷。動物研究已顯示，pramipexole 可抑制多巴胺的合成、釋放和轉換。

Pramipexole 可保護多巴胺神經細胞免於在缺血或 methamphetamine 神經毒性下而退化。

體外研究顯示，pramipexole 可保護神經細胞免受左多巴神經毒性的影響。

10.2 藥效藥理特性



在人類自願者中，曾觀察到泌乳激素呈劑量依賴性降低。在一項健康自願者的臨床試驗中，Mirapex 持續性藥效錠的劑量調整速度，以比建議速度（每 3 天一次）還快的方式，調升至每天為 4.5 毫克時，觀察到健康自願者血壓和心率上升。但在病人試驗中未觀察到此現象。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力受損

已在小鼠與大鼠進行為期兩年的pramipexole致癌性研究。將pramipexole添加於食物中餵食小鼠（最高劑量10 mg / 公斤 / 天）（若以mg / m²為準，大約為最大建議人體劑量 [MRHD，一天三次1.5 mg]的10倍），與在添加至大鼠食物的最大劑量則為8 mg / 公斤 / 天。這些劑量所產生的血漿AUC大約可達在人體使用MRHD時之AUC的12倍。在這兩種動物，腫瘤發生率均未明顯增高。

在體外（細菌逆突變[reverse mutation]、V79/HGPRT基因突變、CHO細胞中的染色體變異）與體內（小鼠微核[micronucleus]）的微核檢測中，pramipexole均不具致突變性或誘變性。

在大鼠的繁殖力研究中，2.5 mg / 公斤 / 天劑量的pramipexole（以mg / m²為準，大約為MRHD的5倍）可延長發情期並抑制著床。這些作用與血清中泌乳激素濃度降低有關，因為泌乳激素為大鼠著床與維持早期懷孕所必需的荷爾蒙。

10.3.2 動物毒物學與 / 或藥理學

在大鼠的研究中觀察到性發育延遲的現象(即包皮分離與陰道開口)。在人類相對的影響則仍未知。

白化大鼠的視網膜病變

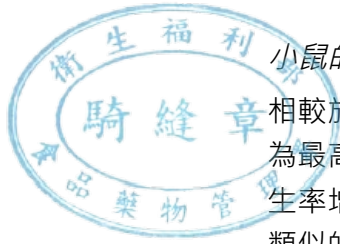
在一項為期兩年的pramipexole致癌性研究中，觀察到白化大鼠的視網膜出現病理性變化（感光細胞的退化與喪失）。在接受2或8mg / 公斤 / 天劑量（血漿AUC分別相當於一天三次1.5 mg之MRHD在人體所產生之AUC的2.5與12.5倍）的動物，這些發現最先於第76週期間觀察到，且與劑量相關。在有色大鼠接受pramipexole（2或8mg / 公斤 / 天）治療2年的類似研究中，並未發現視網膜退化現象，但相較於對照組大鼠，藥物治療組動物視網膜外核層變薄的幅度稍大。

研究顯示，在白化大鼠，pramipexole可降低視盤從視網膜之柱狀感光細胞（photoreceptor rod cells）剝離（此與對光的破壞作用較為敏感有關）的發生率。

在一項比較研究中，白化大鼠在接受25 mg / 公斤 / 天（以mg / m²為準時，大約為最高臨床劑量的54倍）的pramipexole治療與持續照光（100 lux）13週之後，可觀察到感光細胞退化與喪失的現象，但暴露於相同劑量與更強光線（500 lux）的有色大鼠則未發生此現象。因此，應為白化大鼠的視網膜對pramipexole與光線的破壞作用特別敏感。

在以0.3、2或10 mg / 公斤 / 天劑量（以mg / m²為準時，分別為最高臨床劑量的0.3、2.2與11倍）處理之白化大鼠的兩年致癌性研究中，並未發生類似的變化。給予猴子0.1、0.5或2.0 mg / 公斤 / 天劑量（以mg / m²為準時，分別為最高臨床劑量的0.4、2.2與8.6倍）的pramipexole治療12個月，以及給予迷你豬0.3、1或5 mg / 公斤 / 天劑量的pramipexole治療13週時，均未在視網膜偵測到任何變化。

雖然此作用在人體具有何種重要性尚未確立，但不能忽視，因為這可能為一種普遍存在脊椎動物的機制（亦即視盤剝離[disk shedding]）受到破壞。



小鼠的纖維骨性增生性病灶 (*Fibro-osseous Proliferative Lesions*)

相較於對照組動物，接受0.3、2.0或10 mg / 公斤 / 天劑量 (以mg / m²為準時，分別為最高臨床劑量的0.3、2.2與11倍) 治療2年後，母小鼠股骨的纖維骨性增生性病灶發生率增加。在長期接受pramipexole治療的公小鼠或大鼠與兩種性別的猴子均未發現類似的病灶。此病灶在人體的重要性目前不明。

10.3.3 毒物學

重複劑量毒物學

重複劑量毒性試驗顯示，pramipexole 會造成功能性影響，主要涉及中樞神經系統 (CNS) 及大鼠的雌性生殖系統，這可能是因 pramipexole 的藥效學作用加重所致。在迷你豬中觀察到舒張壓和收縮壓及心率降低，且在猴子中表現出低血壓作用的傾向。

生殖和發育毒性

曾在大鼠和兔子中研究 pramipexole 對生殖功能的潛在影響。Pramipexole 在大鼠和兔子中不具致畸胎性，但在大鼠中給予具母體毒性的劑量時，則有胚胎毒性。由於該化合物的低泌乳激素血症作用及其在雌性大鼠的生殖功能中扮演特殊角色，所以尚未闡明 pramipexole 對懷孕和雌性生殖力的影響。

在大鼠觀察到性發育延遲的現象 (即包皮分離與陰道開口)。與人類的相關性未知。

基因毒性與致癌性

Pramipexole 不具基因毒性。在一項致癌性試驗中，雄性大鼠出現萊氏細胞增生和腺瘤，原因為 Pramipexole 的泌乳激素抑制作用所致。此發現與人體無臨床相關性。同一項試驗也顯示，在每公斤 2 毫克 (鹽態) 及更高劑量下，pramipexole 與白化大鼠的視網膜退化有關。並未在有色大鼠、為期 2 年的白化小鼠致癌性試驗中或任何其他研究物種中觀察到後者的發現。

11 藥物動力學特性

吸收

口服 pramipexole 後可快速且完全吸收。絕對生體可用率超過 90%。

服用約 6 小時後達到血漿最高濃度(C_{max})。一般而言，食物不會影響 pramipexole 的生體可用率。高脂肪餐後，血漿最高濃度(C_{max})增加約 20% 和達到最高血漿濃度的時間(t_{max})延遲約 2 小時之現象，皆不被視為具臨床相關性。無論藥物形式為何，pramipexole 都顯示出線性動力學且病人間血漿濃度變異性也相對較小。

分佈

在人體中，pramipexole 的蛋白質結合率非常低 (< 20%)，分佈體積較大 (400L)。在大鼠中觀察到大腦組織濃度較高 (比血漿高約 8 倍)。

生物轉化

在人體內僅少量的 pramipexole 被代謝。

清除

約80%的 pramipexole不會被改變，它們主要是經由腎臟排除。約 90% 的 ¹⁴C 標記劑量會透過腎臟排除，而少於2%的劑量被發現存在於糞便中。Pramipexole 的總清除率約為 500 ml/min，而腎臟清除率約為 400 ml/min。排除半衰期 (t_{1/2}) 的範圍介於8小時(年輕人)至12小時(老年人)之間。

人種

在多次劑量給與 MIRAPEX 錠劑0.375mg或1.5mg之後，日本人的 C_{max} 比白種人高了約40~50%，AUC則無明顯差異，推測此差異為體重不同所致。

12 臨床試驗資料

在早期與晚期巴金森氏症病人進行的兩項隨機分組、雙盲、以安慰劑對照、多中心的臨床試驗均證實，MIRAPEX PR錠劑對巴金森氏症具有治療效果。在這兩項隨機分組試驗中，均以巴金森氏症統一量表（Unified Parkinson's Disease Rating Scale，UPDRS）作為主要評估指標。UPDRS量表共分四個部分，含有多個項目，旨在評估心理活動（第I部分）、日常活動（第II部分）、運動功能（第III部分）與治療的併發症（第IV部分）。

UPDRS第II部分包含13個與日常活動有關的問題，分數從0分（正常）至4分（最嚴重），總分最高為52分（最嚴重）。UPDRS第III部分包含14個項目，旨在評估巴金森氏症病人的主要運動徵狀（例如，顫抖、僵直、動作遲緩、姿勢不穩定等）的嚴重程度，針對身體不同部位進行評分，總分最高為108分（最嚴重）。

早期巴金森氏症

MIRAPEX PR錠劑對未曾接受左多巴治療之早期巴金森氏症病人（Hoehn與Yahr第I-III期）的有效性，已在一項隨機分組、雙盲、以安慰劑對照、3個平行組別的臨床試驗中獲得確立。受試者接受MIRAPEX PR錠劑、速放劑型pramipexole錠劑或安慰劑治療。接受MIRAPEX PR錠劑或速放劑型pramipexole錠劑治療者的初始劑量均為0.375 mg / 天，再根據療效與耐受性，將劑量彈性調升，最高至4.5 mg / 天。研究期間允許使用左多巴作為救援藥物，亦允許受試者同時接受穩定劑量之單胺氧化酶B（MAO-B）抑制劑藥物、抗膽鹼劑或amantadine等藥物的單方療法或合併療法治療。主要療效評估指標為：相較於安慰劑，以MIRAPEX PR錠劑治療18週後UPDRS第II+III部分之分數與基準點的平均差異。

治療18週後，接受MIRAPEX PR錠劑治療者（n=102）UPDRS第II+III部分之分數與基準點的平均差異為-8.1分，安慰劑組（n=50）則為-5.1分，兩者的差異具有統計顯著性（ $p<0.03$ ）。安慰劑組與MIRAPEX PR錠劑組分別有7名（14%）與3名（3%）受試者接受左多巴救援藥物治療。第18週時，MIRAPEX PR的平均劑量為3 mg / 天。

第33週時，在接受MIRAPEX PR錠劑治療的受試者（n=213），UPDRS第II+III部分之校正後分數平均較基準點改善-8.6分，安慰劑組（n=103）則為-3.8分。

第18與33週時，MIRAPEX PR錠劑的平均劑量約為3 mg / 天。在最後評估之前，安慰劑組與MIRAPEX PR錠劑組分別有22名（21%）與15名（7%）受試者接受左多巴救援藥物治療。

未發現MIRAPEX PR錠劑的有效性因年齡或性別而有所差異。接受單胺氧化酶B（MAOB-I）抑制劑藥物、抗膽鹼劑或amantadine等藥物治療的病人，與未接受這些藥物治療者均具有相近的反應。

晚期巴金森氏症

MIRAPEX PR錠劑對併用左多巴療法（最適劑量）於出現運動功能波動（每天的累積「關」時間至少2小時）之晚期巴金森氏症病人（其「開」時間屬於Hoehn與Yahr第II-IV期）的有效性，已在一項隨機分組、雙盲、以安慰劑對照、3個平行組別的臨床試驗中獲得確立。受試者接受MIRAPEX PR錠劑、速放劑型pramipexole錠劑或安慰劑治療。接受MIRAPEX PR錠劑或速放劑型pramipexole錠劑治療者的初始劑量均為0.375 mg / 天，再根據療效與耐受性，將劑量於7週期間彈性調升，最高至4.5 mg / 天，接著為26週的維持期。僅在出現多巴胺不良事件時，才可降低左多巴劑量。主要療效評估指標為：相較於安慰劑，以MIRAPEX PR錠劑治療18週後UPDRS第II+III部分之分數與基準點的平均差異（校正後）。



治療18週後，接受MIRAPEX PR錠劑治療者 (n=161) UPDRS第II+III部分之分數平均較基準點改善-11.0分 (校正後)，安慰劑組 (n=174) 則為-6.1分 (p=0.0001)。第18週時，MIRAPEX PR組「關時間」平均較基準點減少2.1小時 (校正後)，安慰劑組則減少1.4小時 (p=0.0199)。

第33週時，接受MIRAPEX PR錠劑治療者 (n=177) UPDRS第II+III部分之分數平均較基準點改善-11.1分 (校正後)，安慰劑組 (n=136) 則為-6.8分 (p=0.0135)。

第18與33週時，MIRAPEX PR錠劑的平均每日劑量均為2.6 mg / 天。第18週時，相較於基準點，安慰劑組與MIRAPEX PR組分別有4名 (3%) 與14名 (11%) 受試者因多巴胺不良事件而降低左多巴每日劑量。依據性別、年齡、人種 (白人或亞洲人) 或併用其他抗巴金森氏症藥物 (MAOB-I、amantadine或抗膽鹼劑) 所進行的子分析中，並未觀察到其有效性出現具有臨床重要性的差異。

巴金森氏症

Mirapex的療效在臨床對照試驗中持續了約六個月，且在後續超過三年的開放性試驗中療效皆沒有下降的趨勢。

在一項雙盲的臨床試驗中，評估早期巴金森氏症病人從速放Mirapex隔日立即轉用同劑量的Mirapex PR錠劑的療效及耐受性。在103名病人當中，有87位在轉用Mirapex PR錠劑後維持了相同的療效，其中82.8%的病人並沒有改變劑量、13.8%調升了劑量、3.4%則降低了劑量。

在未達UPDRS第二及第三部分所定義之維持療效分數的16名病人當中，有一半的病人與基準點並無臨床重要性的差異。其中一名病人在轉換至Mirapex PR錠劑後出現藥物相關不良反應，導致停藥。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠鋁箔盒裝

13.2 效期

保存期限: 標識於外盒

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下

13.4 儲存注意事項

避免暴露於高濕氣。請存放在孩童無法取得的安全位置。

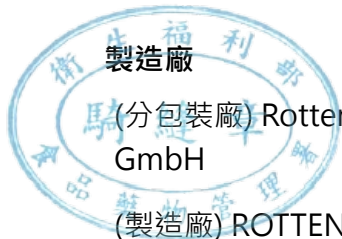
15 其他

樂伯克® 持續性藥效錠0.375毫克	衛署藥輸字第 025258 號
樂伯克® 持續性藥效錠0.75毫克	衛署藥輸字第 025253 號
樂伯克® 持續性藥效錠1.5毫克	衛署藥輸字第 025260 號

修訂時間：2023 年 11 月

核定時間：2024 年 05 月

113.06.21



製造廠

(分包裝廠) Rottendorf Pharma
GmbH

(製造廠) ROTTENDORF
PHARMA GMBH

(國外許可證持有者)

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Germany

OSTENFELDER STRASSE 51-61 59320 ENNIGERLOH,
GERMANY

INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

藥商

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號12樓