樂伯克® 持續性藥效錠
Mirapex®
Prolonged-Release Tablets

0.375 毫克	**衛署藥輸字第 025258 號**
0.75 毫克	**衛署藥輸字第 025253 號**
1.5 毫克	**衛署藥輸字第 025260 號**

Boehringer Ingelheim

完整處方資訊

1. 適應症與用途

治療巴金森氏症的徵候及症狀。

2. 用法用量

2.1 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。

2.2 在帕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。
欲中斷 MIRAPEX PR 治療時，應於一週期間逐漸降低劑量 [*請參閱警語與注意事項 (5)*]。但在某些速放劑型 pramipexole 錠劑的研究中，突然停藥並未引發不良結果。

在腎功能受損病人的用藥方法

Pramipexole 的清除須仰賴腎功能 [*請參閱臨床藥理學 (12.3)*]。輕度腎功能受損（肌酸酐清除率高於 50mL ／分鐘）的病人無須降低每日劑量。
在中度腎功能受損（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受損（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。

2.3 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。

3. 劑型與劑量

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 百靈佳股格翰公司標誌。
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 百靈佳股格翰公司標誌。
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 百靈佳股格翰公司標誌。

4. 禁忌症

對 pramipexole 或製劑中任一成分過敏者禁用。

5. 警語與注意事項

5.1 於日常活動中睡著

曾有報告指出，接受 pramipexole 的病人於日常活動（包括駕駛）中睡著而發生意外。雖然許多病人表示於使用 pramipexole 錠劑期間出現困倦嗜睡情形，但有些病人並未察覺自己出現過於困倦的警訊，而且相信自己是在即將發生事件之前仍為清醒。這些事件有些遲至開始治療一年後才發生。在以安慰劑對照的帕金森氏症臨床試驗中，服用 MIRAPEX PR 錠劑的 387 名病人中有 8 人（2%）出現突然睡著或猝睡症，281 名服用安慰劑者中則有 2 人（1%）出現此情形。
在早期帕金森氏症病人，接受 MIRAPEX PR（劑量中位數：3.0 mg ／天）的 223 名病人中有 36% 出現困倦嗜睡現象，103 名安慰劑組病人中則有 15% 出現此情形。在末期帕金森氏症病人，接受 MIRAPEX PR（劑量中位數：3 mg ／天）的 164 名病人中有 15% 出現困倦嗜睡現象，178 名安慰劑組病人中則有 16% 出現此情形。許多臨床專家相信，於日常活動中睡著都是在已經存在困倦嗜睡狀況時發生，雖然病人可能並未表示有此經驗。基於此原因，開處方的醫師應持續重新評估病人是否出現困倦嗜睡，尤其因為有些事件是在開始治療相當久之後才發生。醫師亦應瞭解，病人可能並不認為自己有困倦嗜睡現象，除非被直接問到特定活動期間是否出現困倦嗜睡。
開始以 MIRAPEX PR 錠劑治療之前，須告知病人可能發生困倦嗜睡現象，尤其須詢問病人是否存在可能增加此風險的因素，例如，併用鎮靜劑或喝酒、有睡眠失調問題，以及併用可增加血中 pramipexole 濃度的藥物（例如 cimetidine）。若病人出現日間嚴重瞌睡或於須主動參與的活動（例如對話、飲食等）中睡著，通常即須停用 MIRAPEX PR 錠劑。若決定繼續使用 MIRAPEX PR 錠劑，則應告知病人勿開車，並避免從事其他可能具有危險性的活動。雖然降低劑量可減少困倦嗜睡的程度，但並無充分資訊可證明降低劑量能夠完全避免於日常活動期間睡著的情形。

5.2 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，帕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）治療的帕金森氏症病人，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。在以安慰劑對照的帕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。

5.3 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）的藥物與帕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 名帕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。

5.4 幻覺

在以安慰劑對照的帕金森氏症臨床試驗中，接受 MIRAPEX PR 錠劑治療的 387 名受試者中有 25 人（6%）出現幻覺 (視覺或聽覺或兩者混合出現)，接受安慰劑治療的 281 名受試者則有 5 人（2%）出現此現象。使用 MIRAPEX PR 錠劑的 387 名病人中有 5 人（1%）因出現幻覺而中斷治療。
Pramipexole 所導致的幻覺發生風險可能隨年齡增長而增高。在以安慰劑對照的帕金森氏症臨床試驗中，在服用 MIRAPEX PR 錠劑的受試者，162 名≧ 65 歲者中有 15 人（9%）出現幻覺，225 名 <65 歲者則有 10 人（4%）出現幻覺。

5.5 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。

5.6 腎功能受損

Pramipexole 的清除須仰賴腎功能 [*請參閱臨床藥理學 (12.3)*]。輕度腎功能受損（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受損（肌酸酐清除率低於 50 mL ／分鐘）或洗腎的病人進行研究。

5.7 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 歲的末期帕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。

5.8 白化大鼠的視網膜變化

動物資料

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）。雖然在接受 2 年治療的有色大鼠並未發現視網膜退化，但相較於對照組，這些藥物治療組大鼠視網膜外核層變薄的幅度稍大。
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。

5.9 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，接受多巴胺致效劑治療。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。

5.10 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、停藥或改變抗帕金森氏症療法時，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 (2)*]。

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）、肋膜增厚、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致效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，帕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帕金森氏症或其他因素（例如用於治療帕金森氏症的藥物）所導致。
基於上述原因，應告知病人與照護者，在使用 MIRAPEX PR 錠劑治療任何適應症時，均須經常或定期監測是否發生黑色素瘤，最好由有能力的適當人士（例如皮膚科醫師）進行定期皮膚檢查。

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)。使用多巴胺促效劑 (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，應該重新審視治療方案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。Pramipexole 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。

5.11 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。

5.12 藥物戒斷症候群

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。

6. 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
便祕
噁心
嘔吐
皮膚及皮下組織異常
過敏
搔癢
皮疹
一般異常及使用部位症狀
疲勞
周邊水腫
藥物戒斷症候群 (多巴胺促進劑戒斷症候群) (參見警語與注意事項)

檢查數值
體重下降 (含食慾減低)
體重增加

6.1 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，早期帕金森氏症病人接受 MIRAPEX PR 錠劑、安慰劑或速放劑型 pramipexole 錠劑治療。此外，亦在 156 名早期帕金森氏症（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，末期帕金森氏症病人接受 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。

早期帕金森氏症

在早期帕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≧ 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 所列為在早期帕金森氏症的雙盲、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。不良事件通常屬於輕度（38%）或中度（41%）。

表 1：在為期 33 週、雙盲、以安慰劑對照的早期帕金森氏症試驗中，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≥ 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
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
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
受傷、中毒與療法所引發之併發症			
摔倒	1	4	4
血管性異常			
起立型低血壓症	1	3	0
耳朵與內耳迷路（labyrinth）異常			
眩暈	1	4	2
代謝與營養異常			
食慾增加	1	3	2
呼吸、胸部與縱隔膜異常			
咳嗽	1	3	3

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≧ 2%）；包括困倦、噁心、便秘、疲勞與口乾。
在 156 名早期帕金森氏症病人（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。

末期帕金森氏症

在末期帕金森氏症病人（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≧ 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 所列為末期帕金森氏症病人接受 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。不良事件通常為輕度（32%）或中度（17%）。

表 2：在雙盲、以安慰劑對照的末期帕金森氏症試驗中，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≥ 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≧ 2%），包括運動困難與便秘。

實驗室檢測

在 MIRAPEX PR 錠劑研發期間，在例行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 錠劑臨床試驗期間所觀察到的其他不良事件

在有 2509 名受試者接受速放劑型 pramipexole 錠劑治療的臨床試驗中，至少出現兩次（若為嚴重事件，則為一次）但前面未列出的不良事件，如下所示。無論其與速放劑型 pramipexole 錠劑的因果關係如何，所有通報事件均予以納入。

血液與淋巴系統異常：貧血、缺鐵性貧血、白血球增多症、白血球減少症、淋巴結發炎、淋巴結病變、血小板增多症、血小板減少症。
心臟異常：心絞痛、心室上心律不整、心房顫動、第一級房室傳導阻滯、第二級房室傳導阻滯、心搏過緩、支束傳導阻滯、心跳停止、心臟衰竭、充血性心臟衰竭、心臟肥大、冠狀動脈阻塞、發紺、期外收縮、左心室衰竭、心肌梗塞、結性心律不整、竇性心律不整、竇性心搏過緩、竇性心搏過速、心室上期外收縮、心室上心搏過速、心搏過速、心室顫動、心室性期外收縮、心室肥大。
先天性、家族性與遺傳性病症：心臟中隔缺損、先天性足部畸形、脊椎畸形。
耳朵與內耳迷路異常：耳聾、耳朵疼痛、聽力受損、聽力減退、動暈症、前庭性共濟失調（vestibular ataxia）。
內分泌病症：甲狀腺腫、甲狀腺機能亢進、甲狀腺機能不足。
眼睛病症：眼調節異常、暫時性黑矇症（amaurosis fugax）、眼瞼炎、眼瞼痙攣、白內障、後天性淚管狹窄、複視、乾眼症、眼睛出血、眼睛刺激不適、眼睛疼痛、眼瞼水腫、眼瞼下垂、青光眼、角膜炎、黃斑部退化、近視、畏光、視網膜剝離、視網膜血管異常、盲點、視力異常、視力模糊、視力降低、飛蚊症。
腸胃異常：腹脹、口腔潰爛、腹水、唇炎、結腸炎、潰瘍性結腸炎、消化不良、吞嚥困難、十二指腸潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、腸炎、打嗝、糞便失禁、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、胃炎、腸胃出血、胃食道逆流、齒齦炎、嘔血、便血、痔瘡、食道裂孔疝、胃酸過多、腸閉塞、鼠蹊部疝氣、腸阻塞、胰腺炎、食道痙攣、食道狹窄、食道炎、胰臟炎、牙周炎、直腸出血、逆流性食道炎、舌頭腫大、舌頭疼痛、牙痛、臍疝氣。
全身性病症：胸部不適、冷顫、死亡、停藥症候群、臉水腫、感覺冷、感覺熱、緊張不安、發燒、步態不穩、聽力受損、類似流感症狀、焦躁易怒、局部水腫、水腫、身體不適、壓凹性水腫、口渴。
肝膽病症：膽絞痛、膽囊炎、慢性膽囊炎、膽石症。
免疫系統異常：藥物過敏。
感染症與寄生蟲病：膿瘍、急性扁桃腺炎、盲腸炎、細支氣管炎、支氣管炎、支氣管肺炎、蜂窩性組織炎、膀胱炎、蛀牙、憩室炎、耳朵感染、眼睛感染、毛囊炎、真菌感染、瘡、壞疽、腸胃炎、齒齦感染、單純疱疹、帶狀疱疹、麥粒腫（針眼）、流行性感冒、椎間盤炎、喉炎、大葉性肺炎、指甲感染、灰指甲、口腔念珠菌症、睪丸炎、骨髓炎、外耳炎、中耳炎、甲溝炎、腎盂腎炎、膿皮症、敗血症、皮膚感染、扁桃腺炎、牙膿腫、牙齒感染、上呼吸道感染、尿道炎、陰道念珠菌感染、病毒感染、傷口感染。
受傷、中毒與治療程序之併發症：意外摔倒、藥物毒性上飆炎、車禍、曬傷、肌腱破裂。
代謝與營養異常：惡病質（cachexia）、食慾下降、體重下降、脫水、糖尿病、液體滯留、痛風、高膽固醇血症、高血糖症、高脂血症、高尿酸血症、低鉀血症、低血糖症、低鈉血症、低鈉血症、維生素缺乏症、肌酸 PK 增加、代謝性鹼中毒。
肌肉骨骼與結締組織異常：骨頭痛、黏液囊炎、筋膜炎、腹側疼痛、脊椎盤異常、脊椎盤突出、關節積液腫脹、關節僵直、關節腫大、單關節炎、肌肉僵硬、肌肉骨骼僵直、肌肉無力、肌肉病變、肌炎、頸背僵硬、骨關節炎、骨壞死、骨質疏鬆症、四肢疼痛、多發性肌痛症、類風濕性關節炎、肩膀疼痛、脊椎骨關節炎、肌腱炎、肌腱鞘炎、抽痛。
良性、惡性與未指明之腫瘤：腹部腫瘤、腺癌、良性腺瘤、基底細胞癌、膀胱癌、乳癌、乳房腫瘤、慢性淋巴性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、膽囊癌、胃癌、腸胃腫瘤、血管瘤、肝臟腫瘤、惡性肝臟腫瘤、唇部與／或口腔癌、惡性肺部腫瘤、轉移性肺癌、淋巴癌、惡性黑色素瘤、黑素細胞瘤、肺部之轉移性癌症、多發性骨髓瘤、良性口腔腫瘤、腫瘤、良性腫瘤、攝護腺腫瘤、皮膚腫瘤、神經瘤、卵巢癌、攝護腺癌、攝護腺瘤、假性淋巴瘤、腎臟腫瘤、皮膚癌、皮膚乳頭狀瘤、鱗狀細胞癌、甲狀腺腫瘤、子宮肌瘤。
神經系統異常：味覺喪失、運動不能、健忘症、靜坐不能、抗膽鹼症候群、失語症、腦水腫、頸動脈阻塞、腕隧道症候群、腦動脈栓塞、腦出血、腦梗塞、腦缺血、舞蹈症、認知異常、昏迷、抽搐、協調異常、失智症、意識下降、注意力不集中、姿勢性暈眩、發音困難、書寫障礙、肌張力不全症、錐體外症候群（extrapyramidal syndrome）、臉部麻痺、大發作抽搐（grand mal convulsion）、半身不遂、感覺過敏、肌張力過高、反射亢進、反射功能不足、肌張力過高、感覺減退、肌張力過低、瞌睡、意識喪失、記憶力受損、偏頭痛 肌肉不自主攣縮 肌陣攣 嗜眠病 神經痛 神經病變 眼球震顫症（nystagmus）、嗅覺倒錯（parosmia）、心理性肌肉過度活動、坐骨神經痛、鎮靜狀態、感覺障礙、睡眠相位節律混亂、說夢話、不省人事、迷走神經性昏厥、緊張性頭痛、思想異常。
精神異常：不穩度性影響、侵略行為、煩亂不安、智力遲鈍、磨牙、自殺、精神錯亂、妄想症、迫害型妄想症、方向知覺失常、解離狀態（dissociation）、情緒困境、逸樂情緒、入睡困難、性慾增高、狂躁症、易醒、情緒改變、惡夢、妄想、妄想性強迫症、恐慌反應、偏執反應、睡眠異常、人格異常、精神異常、心神不定、夢遊、自殺意念。
腎臟與尿道異常：色尿症（chromaturia）、排尿困難、葡萄糖尿、血尿、急尿感、腎結石、神經性膀胱功能異常、夜尿症、少尿症、頻尿、蛋白尿、腎動脈狹窄、腎絞痛、腎囊腫、腎衰竭、腎功能障礙、尿頻、尿失禁、尿液滯留、尿路發炎。
生殖系統與乳房異常：月經不調、乳房疼痛、經痛、附睪炎、男性女乳化、陽萎、更年期症狀、月經過多、子宮出血（metrorrhagia）、卵巢囊腫、陰莖持續勃起症、攝護腺炎、性功能障礙、子宮出血、陰道分泌物、陰道出血。
呼吸、胸腔與縱隔腔異常：呼吸暫停、肺內異物吸入、氣喘、哽噎、慢性阻塞性肺疾、喉嚨乾、發聲困難、運動性呼吸困難、鼻出血、咳血、打嗝、換氣過度、支氣管分泌物增加、喉頭痙攣、鼻塞、鼻子乾燥、鼻息肉、阻塞性氣管病症、咽喉痛、胸膜炎、肺炎、吸入性肺炎、氣胸、鼻後滴流、咳嗽有痰、肺栓塞、肺水腫、呼吸性鹼中毒、呼吸窘迫、呼吸衰竭、呼吸道充血、過敏性鼻炎、流鼻涕、鼻竇充血、睡眠窒息症、打噴嚏、打呼、呼吸急促、喘鳴。
皮膚與皮下組織異常：粉刺、禿頭、冷汗、上皮性囊腫、皮膚炎、大疱性皮膚炎、接觸性皮膚炎、皮膚乾燥、淤血、濕疹、紅斑、皮膚角化過度、網狀青斑（livedo reticularis）、夜間盜汗、眼眶周圍水腫、瘀斑、光敏感性過敏反應、牛皮癬、紫斑症、紅疹、斑性丘狀發疹、丘疹、酒渣鼻、皮脂漏、脂漏性皮膚炎、皮膚灼熱感、皮膚變色、皮膚異常、脫皮、皮膚色素增多症、皮膚肥厚、皮膚刺激不適、皮膚小瘤、皮膚氣味異常、皮膚潰瘍、蕁麻疹。
血管異常：動脈瘤、血管病變、動脈硬化、循環陷落（circulatory collapse）、深層靜脈血栓形成、栓塞、血腫、熱潮紅、高血壓危象、淋巴水腫、蒼白、靜脈炎、雷諾現象（Raynaud's phenomenon）、休克、血栓性靜脈炎、血栓形成、靜脈曲張。

6.2 上市後經驗

以下為速放劑型 pramipexole 錠劑獲核准使用後所發現的不良反應，主要發生於帕金森氏症病人。
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。以 MedDRA 專用術語將相近類型的事件歸類成項目以少的標準化類別：異常行為、異常夢境、意外事件（包括摔倒）、昏倒、心衰竭、強迫性購物、疲勞、幻覺（所有種類）、頭痛、低血壓（包括姿勢性低血壓）、抗利尿激素分泌異常、食量增加（包括暴飲暴食、強迫進食症與過度攝食症）、性慾異常（包括性慾增高與降低以及性慾過高 (hypersexuality)）、病態性賭博、搔癢、暈厥、嘔吐與體重增加。
在藥物流行病學的研究中，和未使用者相比使用 pramipexole，顯示與增加心衰竭的危險有相關性。

7. 藥物交互作用

因為是否可能發生藥物交互作用，主要取決於活性藥物 pramipexole 本身而非其配方，因此並未針對 MIRAPEX PR 錠劑進行藥物交互作用研究。目前已有速放劑型 pramipexole 錠劑配方的資料。

7.1 多巴胺拮抗劑

因為 pramipexole 為多巴胺致效劑，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。

7.2 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「警語與特別注意事項」欄)。

7.3 藥物／實驗室檢測交互作用

Pramipexole 與實驗室檢測之間無已知的交互作用存在。

8. 在特定族群的使用

8.1 懷孕

懷孕類別 C

尚未在懷孕婦女進行有良好對照組的適當研究。僅在可能的益處超過對胎兒的可能風險時，才可在懷孕期間使用 MIRAPEX PR。
於整個懷孕期間接受 pramipexole 的大鼠，其受精卵的著床會受到 2.5 mg ／公斤／天劑量（為以 mg ／ m^2 為準之人體最大建議劑量 [MRHD] 的 5 倍）所抑制。於器官生成期間（懷孕第 7 至 16 天），給予懷孕大鼠 1.5 mg ／公斤／天劑量的 pramipexole，會導致胚胎再吸收發生率增高。使用此劑量時，大鼠血漿的曲線下面積（AUC）為人體使用 MRHD 時之 AUC 的 4 倍。一般認為這些發現係因 pramipexole 具有降低催乳激素（prolactin）的作用所致，因為催乳激素為大鼠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的事件為懷孕中斷與早期胎兒流失，因此無法適當評估 pramipexole 的致畸胎性。在器官生成期間給予懷孕兔子最高 10 mg ／公斤／天劑量之 pramipexole（血漿 AUC 為人體使用 MRHD 時的 70 倍），並未發現其對胚胎 - 胎兒發育具有不良作用。在 懷孕較晚階段與整個授乳期間接受 0.5 mg ／公斤／天（約等於以 mg ／ m^2 為準的 MRHD 劑量）或更高劑量治療的大鼠，其乳鼠出生後的生長受到抑制。

8.3 餵哺母乳的母親

使用單一劑放射物質標記的大鼠研究顯示，藥物及其衍生物質存在乳汁中的濃度較同一時間存在血漿中的濃度高 3 至 6 倍。
研究顯示，pramipexole 會抑制人類與兔子之泌乳激素的分泌。
目前並不清楚此藥物是否會從人類乳汁分泌。因為許多藥物均會從人類乳汁分泌，而且 pramipexole 在哺乳嬰兒可能引發嚴重的不良反應，因此必須在考量此藥物對母親的重要性之後，決定是否中斷哺乳或中斷用藥。

8.4 在兒童之使用

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。

8.5 在老年人之使用

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。在早期帕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%。

8.6 腎功能受損病人

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。

9. 藥物濫用與成癮

9.1 管制物質

Pramipexole 非管制物質。

9.2 濫用與成癮

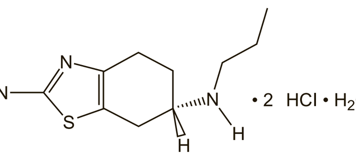
Pramipexole 尚未在動物或人體進行系統性的藥物濫用、耐受性或成癮狀況研究，但在自行攝食古柯鹼的大鼠模型中，pramipexole 的影響極小或毫無影響。

10. 藥物過量

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。
多巴胺致效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。

11. 說明

MIRAPEX PR 錠劑含有 pramipexole，為一種非麥角鹼多巴胺致效劑。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 為白色至黃白色粉末，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）。
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），非活性成分包括羥丙甲纖維素（hypromellose）、玉米澱粉、卡波姆單聚合物（carbomer homopolymer）、二氧化矽溶膠（colloidal silicon dioxide）與硬脂酸鎂（magnesium stearate）。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機制

藥理治療分類：多巴胺促效劑，ATC code：N04BC05。
Pramipexole 屬非麥角鹼多巴胺致效劑，在體外對 D_2 亞族的多巴胺受體具有極高的相對專一性，亦有完全的內在活性，對 D_3 受體亞型的結合親和力高於 D_2 或 D_4 亞型。
Pramipexole 用於治療帕金森氏症的確切作用機轉未知，但應該與其對紋狀體（striatum）中之多巴胺受體的刺激作用有關。此結論亦獲得動物電生理學研究結果的支持，這些研究顯示，pramipexole 可藉由活化紋狀體與黑質體（substantia nigra）(此為神經細胞傳送訊號至紋狀體的部位）中之多巴胺受體而影響紋狀體的神經激發速率（neuronal firing rates）。D_3 受體的結合與帕金森氏症的關聯性目前不明。

12.2 藥效學

在 60 名健康的男性與女性自願受試者進行一項臨床試驗，以評估 pramipexole 對心電圖 QT 間隔的影響。所有的受試者均先接受一天一次 0.375 mg MIRAPEX PR 錠劑治療，然後每三天調升一次劑量，直至一天分別為 2.25 mg 與 4.5 mg。結果並未發現 MIRAPEX PR 對 QT 間隔平均值有任何與劑量或暴露量有關的影響，但此試驗並無有效的檢測靈敏度評量方法。Pramipexole 會因藥物交互作用（例如，與 cimetidine）、腎功能受損或較高劑量而在體內較高暴露量，但目前尚未經過一個系統性的評估此一情況對 QTc 間隔的影響。
雖然在試驗過程中平均值維持在正常參考範圍內，但給予 pramipexole 的受試者在快速調升劑量時，其仰臥姿心收縮壓、心舒張壓與脈搏一般會增加，即較安慰劑組各高 10 mmHg、7 mmHg 與 10 bpm。和安慰劑組相較之下，較高的心收縮壓、心舒張壓與脈搏一直維持到 pramipexole 的劑量被調降；劑量調降的最後一天一般會接近基本值。該現象尚未在依照仿單建議調整劑量之巴金森氏症病人的臨床試驗中被觀察到。

12.3 藥物動力學

與速放劑型 pramipexole 錠劑一樣，MIRAPEX PR 錠劑在整個臨床劑量範圍內均呈現線性藥物動力學性質。一天服用一次之 MIRAPEX PR 錠劑所緩慢釋放的 pramipexole 與一天使用三次之速放劑型 pramipexole 錠劑可產生相同的每日最大與最小 pramipexole 血漿濃度（C_{max}、C_{min}）。

吸收

Pramipexole 的絕對生體可用率超過 90%，顯示其吸收完全，且體循環前的代謝（presystemic metabolism）極低。
口服 0.375 mg 至 4.5 mg MIRAPEX 錠劑之後，(1)pramipexole 的全身性暴露量會與劑量成比例增加。(2)MIRAPEX 錠劑可於連續用藥 5 天內，達到全身性暴露量的穩定狀態。
相較於速放劑型錠劑，MIRAPEX 錠劑的相對生體可用率約為 100%。在健康正常的自願者進行的多劑研究中，一天服用一次的 MIRAPEX 錠劑（4.5 mg），其 24 小時期間的 C_{max} 及 AUC 會與一天服用三次的速放劑型 pramipexole 錠劑（1.5 mg ／次）達到生體相等性。MIRAPEX 錠劑達到最高濃度的平均時間為 6 小時。相較於空腹狀態服用，與食物一起使用時（亦即高脂肪餐），MIRAPEX 錠劑的 AUC 不受影響，但 C_{max} 增加大約 20%，T_{max} 則延遲大約 2 小時，但這些差異不具臨床相關性。

分佈

Pramipexole 的組織分佈極廣，分佈體積約為 500 L（變異係數 [coefficient of variation，CV] = 20%），大約有 15% 與血漿蛋白質結合。
Pramipexole 會分布至紅血球細胞內，這可由紅血球對血漿比值（erythrocyte-to-plasma ratio）約為 2 顯示。

代謝

僅極少量（<10%）的 pramipexole 被代謝。在人體血漿或尿液中並未找到任何具有活性的特定代謝物質。

清除

Pramipexole 主要經由尿液排除，約可從尿液回收使用劑量的 90%，而且幾乎都是未改變的原型藥物形式。Pramipexole 的腎臟清除率約為 400 mL ／分鐘（CV=25%），約較腎小球濾過率高三倍。因此，pramipexole 可經由腎小管分泌，也許是經由有機陽離子運送系統分泌。

在特殊族群之藥物動力學

因為 MIRAPEX PR 錠劑療法開始時先使用低劑量，再根據臨床耐受性逐漸調高劑量，以獲致最理想的療效。初始劑量的調整無須考量性別、體重、人種或年齡，但腎功能不足會導致 pramipexole 清除能力大幅下降，因此必須為中度至重度腎功能受損的病人調整劑量。
性別
女性的 pramipexole 清除率約較男性低 30%，但此差異為體重差異所致。
Pramipexole 在男性與女性血漿中的半衰期並無差異。
年齡
相較於健康的年輕自願受試者（< 40 歲），老年人（≧ 65 歲）的 pramipexole 清除率約降低 30%，此差異很可能是因為腎功能隨年齡下降所致，因為 pramipexole 清除率與腎功能（以肌酸酐清除率評量）具有相關性。
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。
肝功能受損
尚未評估肝功能不足對 pramipexole 之藥物動力學性質有何影響。因為經由尿液排出的藥物約有 90% 為藥物原型，肝功能受損對 pramipexole 的清除應無顯著的影響。
腎功能受損
相較於健康的自願受試者，重度腎功能受損者（肌酸酐清除率約為 20 mL ／分鐘）的速放劑型 pramipexole 清除率約降低 75%，中度腎功能受損者（肌酸酐清除率約為 40 mL ／分鐘）則約降低 60%。在各種程度之腎功能受損者，pramipexole 清除率與肌酸酐清除率具有高度相關性，因此肌酸酐清除率可作為 pramipexole 清除率下降程度的預測因子。

藥物交互作用

因為是否可能發生藥物交互作用，主要取決於活性藥物 pramipexole 本身而非其配方，因此並未針對 MIRAPEX PR 錠劑進行具體的藥物動力學藥物交互作用試驗。以下交互作用資料係來自速放劑型 pramipexole 錠劑。
卡比多巴（Carbidopa）／左多巴（levodopa）：在健康的自願受試者（N=10），卡比多巴／左多巴不會影響 pramipexole 的藥物動力學性質。Pramipexole 不會改變卡比多巴／左多巴的吸收（AUC）或清除率，但可使左多巴的 C_{max} 增加約 40%，T_{max} 則從 2.5 小時縮短為 0.5 小時。
Selegiline：在健康的自願受試者（N=11），selegiline 不會影響 pramipexole 的藥物動力學性質。
Amantadine：族群藥物動力學分析顯示，amantadine 可小幅降低口服 pramipexole 的清除率。
Cimetidine：cimetidine 會經由陽離子運輸系統抑制有機鹼在腎小管的分泌作用，cimetidine 會使 pramipexole AUC 增加 50%，半衰期增加 40%（N=12）。
Probenecid：probenecid 會經由陰離子運輸系統抑制有機酸在腎小管的分泌作用，probenecid 不會明顯影響 pramipexole 的藥物動力學性質。（N=12）。
經由腎臟清除的其他藥物：族群藥物動力學分析顯示，併用經由陽離子運送系統清除的藥物（例如 cimetidine、ranitidine、diltiazem、triamterene、verapamil、奎尼丁 [quinidine] 與奎寧 [quinine]）會使口服 pramipexole 的清除率大約降低 20%，但經由陰離子運送系統清除的藥物（例如頭孢菌素 [cephalosporins]、盤尼西林、indomethacin、氫氯塞治 [hydrochlorothiazide] 與 chlorpropamide）對口服 pramipexole 清除率的影響則可能極小。
CYP 交互作用：細胞色素 P450 酵素的抑制劑應不致影響 pramipexole 的清除率，因為無論在體內或體外，pramipexole 均不受這些酵素的明顯影響。Pramipexole 對 CYP 酵素 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 與 CYP3A4 均無抑制作用。對 CYP2D6 之抑制作用的表觀 Ki 值（apparent Ki）為 30μM，顯示在使用臨床劑量（4.5 mg ／天）之後所觀察到的血漿濃度下，pramipexole 對 CYP 酵素不具抑制作用。
影響腸胃蠕動或胃部 pH 值的藥物：
族群藥物動力學分析顯示，併用制酸劑（N=6）會使口服 pramipexole 的清除率大約降低 25%，但 H2- 阻斷劑（N=5）、抗膽鹼劑（anticholinergics）（N=27）、propulsive（N=7）與質子幫浦抑制劑（N=16）對口服 pramipexole 清除率的影響可能均極小。

13. 非臨床毒物學

13.1 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 ／ m^2 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 ／ m^2 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。

13.2 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 ／ m^2 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 ／ m^2 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 ／ m^2 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 ／ m^2 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。

14. 臨床試驗

臨床藥物動力學資料（*請參閱臨床藥理學 [12.3]*）以及在早期與末期帕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 錠劑對帕金森氏症具有治療效果。在這兩項隨機分組試驗中，均以帕金森氏症統一量表（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，旨在評估帕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）。

早期帕金森氏症

MIRAPEX PR 錠劑對未曾接受左多巴治療之早期帕金森氏症病人（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。

末期帕金森氏症

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）之末期帕金森氏症病人（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，PPX ER 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 PPX ER 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）或併用其他抗帕金森氏症藥物（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。

15. 藥物外觀、形狀及標示：

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 百靈佳股格翰公司標誌。
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 百靈佳股格翰公司標誌。
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 百靈佳股格翰公司標誌。

16. 儲存

儲存於 30° C 以下。避免暴露於高濕氣。請存放在孩童無法取得的安全位置。
保存期限：標識於外盒。

17. 用藥說明

請病人遵循處方服用 MIRAPEX PR 錠劑，若錯過一劑藥物，請病人勿將下一劑劑量加倍。
MIRAPEX PR 錠劑可空腹或與食物一起服用。若出現噁心症狀請告知病人，將 MIRAPEX PR 錠劑與食物一起服用，可能有助減少噁心的發生。
MIRAPEX PR 錠劑必須整顆吞服，不可嚼碎、壓碎或切割。
MIRAPEX PR 錠劑與速放劑型 pramipexole 錠劑的主要成分均為 pramipexole。請病人切勿同時服用速放劑型 pramipexole 與 MIRAPEX PR。

17.1 鎮靜作用

請告知病人，MIRAPEX PR 錠劑可能具有鎮靜作用，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 PR 錠劑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可能具有危險性的活動。
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。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、以及併用可增加血中 pramipexole 濃度的藥物（例如 cimetidine）時，均須特別謹慎。

17.2 衝動控制症狀（包括強迫行為）

請告知病人與其照護者，使用 Mirapex 時，病人可能出現強烈的花錢慾望、賭博衝動、性慾增加、暴飲暴食與／或其他強烈慾望，而且無法控制這些衝動。

17.3 幻覺

請告知病人，服藥可能導致產生幻覺，而且老年帕金森氏症病人的發生風險高於較年輕的病人。

17.4 姿勢性（起立型）低血壓症

請告知病人 服用 MIRAPEX PR 可能導致發生姿勢性 (起立型) 低血壓症 可能出現暈眩、噁心、昏倒，有時也會有盜汗等症狀，但亦可能無症狀。剛開始治療時，可能較常出現低血壓症。因此，請病人勿從坐著或躺著的姿勢快速起身，尤其在久坐或久躺之後，以及在剛開始接受 MIRAPEX PR 治療時。

17.5 懷孕

因為尚未在實驗動物完全確認 pramipexole 是否具有致畸胎性，而且在人體的經驗亦有限，若女性病人於治療期間懷孕或打算懷孕，請即告知醫生。

17.6 餵哺母乳的母親

因為 pramipexole 可能從母乳中排出 若女性病人打算或正在餵哺母乳 請即告知醫生。

製造廠：Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Straße 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany（德國）
分包裝廠：
Rottendorf Pharma GmbH
Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Germany（德國）
國外許可證持有者：
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany（德國）
藥商
台灣百靈佳股格翰股份有限公司
臺北市民生東路三段 2 號 12 樓
電話：02-2503-2636
修訂時間：2019 年 12 月
核定時間：2020 年 06 月