樂伯克®錠 0.25公錠 & 1.0公錠
Mirapex® Tablets 0.25mg & 1.0mg

Boehringer Ingelheim

衛署藥輸字第023280號
衛署藥製字第023280號

成分
每錠含 0.25或1.0公錠
(S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazole dihydrochloride monohydrate，相當於pramipexole base 0.18或0.7公錠。

賦形劑: 甘露醇 (mannitol), 澱粉 (maize starch), 無水二氧化矽 (silica colloidal anhydrous), 聚乙烯吡咯烷酮 (povidone K25), 硬脂酸鎂(magnesium stearate)

性質
藥理活療分類：多巴胺促效劑，ATC code：N04BC05。

作用機轉
MIRAPEX錠的主要成分為pramipexole，是一種多巴胺促效劑 (dopamine agonist)，對D₂多巴胺受體具高的選擇性與專一性，且對D₃受體具優先的親和力；它具有完全的內在活性。
MIRAPEX刺激紋狀體(striatum)部位之多巴胺受體，減輕巴金森氏症者之運動神經功能不全。動物試驗顯示pramipexole會刺(dopamine)合成、釋放及轉換。
Pramipexole可誘逆多巴胺神經元，減少其間合成血液metamphetamine神經毒用引起的活化。
MIRAPEX冶療原發性腿部麻動症(Restless Legs Syndrome, RLS)的機轉仍不明確。雖然原發性腿部麻動症的病生理學尚部分尚不清楚，但在神經選擇學的證據顯示主要與多巴胺激活系統有關。正子斷層掃描(positron emission tomographic, PET)研究發現，原發性腿部麻動症可能與紋狀體內受賴胥多巴胺激活功能減損關連有關。
體外試驗顯示pramipexole可保護神經元，減少異受levodopa毒害。

藥效動力學
在人類自願者，劑量到MIRAPEX會減少張肌素且與劑量相關。
在一個以健康自願者為對象的臨床試驗中，對受試者以較藥效之調高劑量到期(每三天)更快速的期期給予MIRAPEX及效就，使達到最大5.6公倍的期望，曾顯影到血壓上升及以跳增加。在以病人為對象的研究中則未觀察到此事影響。

藥物動力學
吸收
Pramipexole口服後，可快速且完全吸收。經對生體可用率大於90%，1至3小時之間可達到最高血漿度，全物會降低pramipexole的吸收速率，但不會影響整體吸收程度。Pramipexole至現隆性藥物動力學，病人之間的血漿濃度差異小。
分布
在人體，Pramipexole與蛋白質結合率非常低(小於20%)分佈體積大(400公升)。在大鼠腦部到pramipexole在腦組織濃度高(約為血漿濃度的8倍)。
代謝
Pramipexole在人體內僅有小部分被代謝。
排泄
主要的排除路徑是經由腎排出原型Pramipexole，約佔劑量的80%。以C14標記劑量，約見90%的劑量經由腎排出，少於2%由糞便排出。Pramipexole的總清除率約500公升/分鐘，而腎清除率約為2公升/分鐘，排除率約(t½)範圍為年輕人之小時至在老年人十二小時。

特殊族群的藥物動力學
用pramipexole冶療時，因為開始時會使用低於一般冶療的劑量，所既病後期調為期望至可耐受的程度，以獲得最佳的冶療效果，所以為預保健病人的性別、體重或年齡調整劑量的需要。但如於腎功能不全的病人會大量降低pramipexole的排除能力，因此需要調整劑量。
腎功能不全病人：在一定次以缺的數據顯示，但這在病人的腎功能不全的情況下，男性和女性之間冶療的表現並無差異。
老人：Pramipexole的藥清率隨年齡增加而降低，在老年人(年齡65歲以上)的藥物半衰期延長約比年輕成年人的藥物半衰期延長40%及65%。這是某主要是因為腎功能隨年齡增加而降低，而pramipexole的藥清率與腎功能有關(以肌酸酐為測量指標)。
兒童與青少年病人：在一次之試驗的數據顯示，但會在兒童病人的pramipexole藥清率可能比健康老年人低約30%。這是某主要是因為兒童病人的腎功能降低，這可能是它會在兒童病人的pramipexole藥清率可能比健康老年人低約30%。

適應症
冶療自發性巴金森氏症的徵候及症狀。
冶療原發性腿部麻動症(primary Restless Legs Syndrome)的症狀。

用量和用法
本藥須由醫師處方使用。
MIRAPEX可以單獨使用或與levodopa合併使用。
(所有劑量資料，依據pramipexole鹽類)

巴金森氏症
錠劑應口服，用水吞服，可與食物或不與食物服用。
本藥劑量應均分成三等分，一日服用三次。
起始劑量
如下表所示，起始日劑量為每日0.375公倍，然後每隔5-7天逐漸調高劑量。若病人患未曾有不適之受的副作用，劑量應調高至可達最大冶療效果。

MIRAPEX 的調高劑量時間表	
週	劑量(公倍)
1	每次0.125，每日三次
2	每次0.25，每日三次
3	每次0.5，每日三次
4	每次0.5，每日三次
5	每次0.5，每日三次
6	每次0.75，每日三次
7	每次1.0，每日三次

如果日劑量仍需進一步調高，必須每隔一週增加0.75公倍，直到最大日劑量每人5公倍。
維持治療
個別的日劑量範圍為0.375公倍到最大劑量4.5公倍。在三個雙盲臨床試驗包括成病平期及進展平的病人，劑量達到調高時，可期原到臨床效果開始於日劑量1.5公倍。所以不排除日劑量於1.5公倍會增加冶療利益。因此應調低所用levodopa之劑量，特別是疾病進展平的病人。
以平期巴金森氏症病人為對象所進行的固定劑量研究顯示，每日3公倍、4.5公倍和6公倍之劑量並未提供任何明確的冶療益處(以總分計算)。而且另一研究顯示，若發性低血壓、噁心、使秘、嗜睡及記憶減退等副作用容隨劑量之增加而增加。雖然pramipexole高於3mg/天時，這些副作用之發生率與劑量之間沒有明顯的關係。
停止冶療
Mirapex Tablets應以每日0.75毫克劑減直到每日劑量為0.75毫克，然後，再以每日0.375毫克劑減至停關冶療(見「警語與特別注意事項」)。
使用levodopa之冶療
病人使用levodopa冶療時，無論在MIRAPEX劑量達到調高期間或維持冶療期間，建議降低levodopa的劑量。這可以減少因應多巴胺劑減。
對放弧型病人的冶療
Pramipexole的藥物動力學在平期及晚期巴金森氏症病人間相當。
兒童：兒童的Pramipexole藥物動力學尚未研究。
腎功能不全：肝功能不全的情況下，pramipexole藥物動力學的影響尚未研究。約有90% pramipexole可以未經代謝的形態在尿液排泄，因此肝功能不全預期不會明顯影響pramipexole的排泄。
腎功能不全：與健康老年病人，嚴重腎功能不全病人(肌酸酐清除率小於20-50ml/min)之pramipexole藥清率降低30%，而腎功能中度腎功能不全者(肌酸酐清除率介於20-50ml/min)，日劑量應均分成二等分。如果病人肌酸酐清除率小於20ml/min時，應每日一次準劑量。
對冶療反應的病人
對冶療反應的病人，不需考慮降低劑量。
原發性腿部麻動症
紋劑應口服，用水吞服，可與食物或不與食物服用。
起始劑量每日一次0.125公倍，在睡前2～3小時服用。若病人需要更進一步調高劑量，可每4～7天調高劑量，最大劑量每日0.5公倍(見下表)。

MIRAPEX 的調高劑量時間表	
週	劑量(公倍)
1	0.125
2	0.25
3	0.50
4	0.5

*如果需要

停止冶療
MIRAPEX冶療時不需逐步減量。在一個26週有安慰劑對照的臨床試驗中，在突然停止使用pramipexole後，有10% (1/41)35的原發性腿部麻動症病人的症狀反彈(rebound of RLS symptoms)。且此現象在所有使用劑量下都有報告過。
對冶療反應的病人
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
腎功能不全
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
原發性腿部麻動症
在4個有安慰劑對照的試驗，共1000位中度至非常重度原發性腿部麻動症病人，評估MIRAPEX對原發性腿部麻動症的療效，在對照試驗中，病人接受冶療12週後，以實質療效以持續9個月。MIRAPEX在試驗期解碼後的連續開放性一年試驗，療效仍持續平定。在一個有安慰劑對照的臨床試驗進行長期療效的評估，經過26週的冶療，原發性腿部麻動症(RLS)之總分於校正後，在pramipexole組與安慰劑組之間冶療後分數各別為13.7分與11.1分，平均治療差異為-2.6且具有統計意義(p = 0.008)。臨床整體印象全數(CGI-I)的改善(Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I)的改善很多(much improved)與改善非常多(very much improved)的反應者比例在安慰劑組與pramipexole組分別為50.3% (80/159)與68.5% (111/162) (p = 0.001)。其相對應的需治療人數(number needed to treat)為68 (95%CI: 3.5, 13.4)。

適應症
冶療自發性巴金森氏症的徵候及症狀。
冶療原發性腿部麻動症(primary Restless Legs Syndrome)的症狀。

用量和用法
本藥須由醫師處方使用。
MIRAPEX可以單獨使用或與levodopa合併使用。
(所有劑量資料，依據pramipexole鹽類)

巴金森氏症
錠劑應口服，用水吞服，可與食物或不與食物服用。
本藥劑量應均分成三等分，一日服用三次。
起始劑量
如下表所示，起始日劑量為每日0.375公倍，然後每隔5-7天逐漸調高劑量。若病人患未曾有不適之受的副作用，劑量應調高至可達最大冶療效果。

MIRAPEX 的調高劑量時間表	
週	劑量(公倍)
1	每次0.125，每日三次
2	每次0.25，每日三次
3	每次0.5，每日三次
4	每次0.5，每日三次
5	每次0.5，每日三次
6	每次0.75，每日三次
7	每次1.0，每日三次

如果日劑量仍需進一步調高，必須每隔一週增加0.75公倍，直到最大日劑量每人5公倍。
維持治療
個別的日劑量範圍為0.375公倍到最大劑量4.5公倍。在三個雙盲臨床試驗包括成病平期及進展平的病人，劑量達到調高時，可期原到臨床效果開始於日劑量1.5公倍。所以不排除日劑量於1.5公倍會增加冶療利益。因此應調低所用levodopa之劑量，特別是疾病進展平的病人。
以平期巴金森氏症病人為對象所進行的固定劑量研究顯示，每日3公倍、4.5公倍和6公倍之劑量並未提供任何明確的冶療益處(以總分計算)。而且另一研究顯示，若發性低血壓、噁心、使秘、嗜睡及記憶減退等副作用容隨劑量之增加而增加。雖然pramipexole高於3mg/天時，這些副作用之發生率與劑量之間沒有明顯的關係。
停止冶療
Mirapex Tablets應以每日0.75毫克劑減直到每日劑量為0.75毫克，然後，再以每日0.375毫克劑減至停關冶療(見「警語與特別注意事項」)。
使用levodopa之冶療
病人使用levodopa冶療時，無論在MIRAPEX劑量達到調高期間或維持冶療期間，建議降低levodopa的劑量。這可以減少因應多巴胺劑減。
對放弧型病人的冶療
Pramipexole的藥物動力學在平期及晚期巴金森氏症病人間相當。
兒童：兒童的Pramipexole藥物動力學尚未研究。
腎功能不全：肝功能不全的情況下，pramipexole藥物動力學的影響尚未研究。約有90% pramipexole可以未經代謝的形態在尿液排泄，因此肝功能不全預期不會明顯影響pramipexole的排泄。
腎功能不全：與健康老年病人，嚴重腎功能不全病人(肌酸酐清除率小於20-50ml/min)之pramipexole藥清率降低30%，而腎功能中度腎功能不全者(肌酸酐清除率介於20-50ml/min)，日劑量應均分成二等分。如果病人肌酸酐清除率小於20ml/min時，應每日一次準劑量。
對冶療反應的病人
對冶療反應的病人，不需考慮降低劑量。
原發性腿部麻動症
紋劑應口服，用水吞服，可與食物或不與食物服用。
起始劑量每日一次0.125公倍，在睡前2～3小時服用。若病人需要更進一步調高劑量，可每4～7天調高劑量，最大劑量每日0.5公倍(見下表)。

MIRAPEX 的調高劑量時間表	
週	劑量(公倍)
1	0.125
2	0.25
3	0.50
4	0.5

*如果需要

停止冶療
MIRAPEX冶療時不需逐步減量。在一個26週有安慰劑對照的臨床試驗中，在突然停止使用pramipexole後，有10% (1/41)35的原發性腿部麻動症病人的症狀反彈(rebound of RLS symptoms)。且此現象在所有使用劑量下都有報告過。
對冶療反應的病人
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
腎功能不全
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
原發性腿部麻動症之冶療
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
腎功能不全
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
肝功能不全
肝功能損害的病人，不需降低劑量，因為既觀或的藥物90%是經由腎臟排泄。
老年病人
MIRAPEX劑量至少18歲以下青少年的安全和有效性尚未建立。

警告
對pramipexole或製劑中任一成分過敏者禁用。

警語與特別注意事項

緊急停止
處方MIRAPEX紋劑冶療功能損害的病人，應參考用法用量欄，特別警告。

幻覺與其實行為
紋劑與精神認知異以及多巴胺促效劑與levodopa冶療已知的副作用。或與這類平的病人使用MIRAPEX且伴用levodopa時之發生率高。在一個病人單獨使用MIRAPEX意等發生幻覺，應為和病人的認知能力、現實之不實與判斷能力、及是否伴隨其他嚴重的精神疾病。在一個以健康自願者為對象的研究中，評估是否會出現精神病性症狀(psychotic symptoms)，發現在劑量達到調高期間，與安慰劑相比，pramipexole組與安慰劑組之間沒有明顯的差別。
精神疾病
紋劑與levodopa冶療之病人，曾發生意識混亂、幻覺、妄想、躁狂症狀和焦慮。
睡眠
如下表所示，起始日劑量為每日0.375公倍，然後每隔5-7天逐漸調高劑量。若病人患未曾有不適之受的副作用，劑量應調高至可達最大冶療效果。

MIRAPEX 的調高劑量時間表	
週	劑量(公倍)
1	每次0.125，每日三次
2	每次0.25，每日三次
3	每次0.5，每日三次
4	每次0.5，每日三次
5	每次0.5，每日三次
6	每次0.75，每日三次
7	每次1.0，每日三次

如果日劑量仍需進一步調高，必須每隔一週增加0.75公倍，直到最大日劑量每人5公倍。
維持治療
個別的日劑量範圍為0.375公倍到最大劑量4.5公倍。在三個雙盲臨床試驗包括成病平期及進展平的病人，劑量達到調高時，可期原到臨床效果開始於日劑量1.5公倍。所以不排除日劑量於1.5公倍會增加冶療利益。因此應調低所用levodopa之劑量，特別是疾病進展平的病人。
以平期巴金森氏症病人為對象所進行的固定劑量研究顯示，每日3公倍、4.5公倍和6公倍之劑量並未提供任何明確的冶療益處(以總分計算)。而且另一研究顯示，若發性低血壓、噁心、使秘、嗜睡及記憶減退等副作用容隨劑量之增加而增加。雖然pramipexole高於3mg/天時，這些副作用之發生率與劑量之間沒有明顯的關係。
停止冶療
Mirapex Tablets應以每日0.75毫克劑減直到每日劑量為0.75毫克，然後，再以每日0.375毫克劑減至停關冶療(見「警語與特別注意事項」)。
使用levodopa之冶療
病人使用levodopa冶療時，無論在MIRAPEX劑量達到調高期間或維持冶療期間，建議降低levodopa的劑量。這可以減少因應多巴胺劑減。
對放弧型病人的冶療
Pramipexole的藥物動力學在平期及晚期巴金森氏症病人間相當。
兒童：兒童的Pramipexole藥物動力學尚未研究。
腎功能不全：肝功能不全的情況下，pramipexole藥物動力學的影響尚未研究。約有90% pramipexole可以未經代謝的形態在尿液排泄，因此肝功能不全預期不會明顯影響pramipexole的排泄。
腎功能不全：與健康老年病人，嚴重腎功能不全病人(肌酸酐清除率小於20-50ml/min)之pramipexole藥清率降低30%，而腎功能中度腎功能不全者(肌酸酐清除率介於20-50ml/min)，日劑量應均分成二等分。如果病人肌酸酐清除率小於20ml/min時，應每日一次準劑量。
對冶療反應的病人
對冶療反應的病人，不需考慮降低劑量。
原發性腿部麻動症
紋劑應口服，用水吞服，可與食物或不與食物服用。
起始劑量每日一次0.125公倍，在睡前2～3小時服用。若病人需要更進一步調高劑量，可每4～7天調高劑量，最大劑量每日0.5公倍(見下表)。

MIRAPEX 的調高劑量時間表	
週	劑量(公倍)
1	0.125
2	0.25
3	0.50
4	0.5

*如果需要

停止冶療
MIRAPEX冶療時不需逐步減量。在一個26週有安慰劑對照的臨床試驗中，在突然停止使用pramipexole後，有10% (1/41)35的原發性腿部麻動症病人的症狀反彈(rebound of RLS symptoms)。且此現象在所有使用劑量下都有報告過。
對冶療反應的病人
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
腎功能不全
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
原發性腿部麻動症之冶療
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
腎功能不全
MIRAPEX冶療時會降低肌張力，與既觀對清除率密切相關。依據特別提醒當病人的藥物動力學，病人既觀對清除率大於20 mL/min時，日劑量不用降低。MIRAPEX為未有使用在腎功能損害不適當的病人。
肝功能不全
肝功能損害的病人，不需降低劑量，因為既觀或的藥物90%是經由腎臟排泄。
老年病人
MIRAPEX劑量至少18歲以下青少年的安全和有效性尚未建立。

禁忌
對pramipexole或製劑中任一成分過敏者禁用。

警語與特別注意事項

緊急停止
處方MIRAPEX紋劑冶療功能損害的病人，應參考用法用量欄，特別警告。

幻覺與其實行為
紋劑與精神認知異以及多巴胺促效劑與levodopa冶療已知的副作用。或與這類平的病人使用MIRAPEX且伴用levodopa時之發生率高。在一個以健康自願者為對象的研究中，評估是否會出現精神病性症狀(psychotic symptoms)，發現在劑量達到調高期間，與安慰劑相比，pramipexole組與安慰劑組之間沒有明顯的差別。
精神疾病
紋劑與levodopa冶療之病人，曾發生意識混亂、幻覺、妄想、躁狂症狀和焦慮。
**睡眠