

含 Pergolide 藥品仿單

品名

(依本署核准之許可證標示刊載)

本藥限神經專科醫師使用

組成

(依本署核准之許可證標示刊載)

製劑

(依本署核准之許可證標示刊載)

適應症

輔助 levodopa / carbidopa 以控制帕金森氏症，但限用於其它非麥角鹼衍生物多巴胺致效劑(non-ergot derived dopamine agonist)無效或無法忍受其副作用的第二線治療。

說明：

pergolide 可以輔助 levodopa / carbidopa 用來控制帕金森氏症的徵候和症狀。

應在神經專科醫師指導下使用該藥品，同時應定期的評估可能發生纖維化及瓣膜病變的危險性。

用法用量

僅供成人口服。

由於心臟瓣膜纖維化之危險性，Pergolide mesylate 在單一療法或與 levodopa 併用時，每天使用劑量不得超過 3 毫克。如果每天使用劑量或蓄積曝露量過高，可能引起心臟瓣膜纖維化頻率增加。然而，治療期間每天使用劑量低於 3 毫克，也有發生瓣膜病變纖維化反應之報告。

Pergolide mesylate 的起始劑量為每天 0.05 毫克，持續 2 天後，在接下來的 12 天當中，每 3 天增加 0.1 或 0.15 毫克/天，治療 14 天後，每 3 天增加 0.25 毫克，直到最適當的治療劑量。

Pergolide mesylate 通常一天服用 3 次。而在調高劑量的過程中併用 levodopa / carbidopa 可以小心地減量。

臨床研究發現 pergolide mesylate 的治療劑量平均每天需 3 毫克，而併用之 levodopa/carbidopa 平均劑量為每天 650 毫克。

單一療法：以下是 pergolide 作為單一療法之劑量調整表

天數	早	午	晚	總劑量
1	-	-	0.05 毫克	0.05 毫克
2-4	-	0.05 毫克	0.05 毫克	0.10 毫克
5-7	0.05 毫克	0.05 毫克	0.10 毫克	0.20 毫克
8-10	0.10 毫克	0.10 毫克	0.10 毫克	0.30 毫克
11-13	0.10 毫克	0.15 毫克	0.15 毫克	0.40 毫克
14-17	0.20 毫克	0.20 毫克	0.20 毫克	0.60 毫克
18-21	0.25 毫克	0.25 毫克	0.25 毫克	0.75 毫克
22-24	0.50 毫克	0.25 毫克	0.25 毫克	1.00 毫克
25-27	0.50 毫克	0.50 毫克	0.25 毫克	1.25 毫克
28-30	0.50 毫克	0.50 毫克	0.50 毫克	1.50 毫克

治療 30 天之後，每週 2 次增加 0.25 毫克，直到最適當的治療劑量。Pergolide mesylate 通常一天服用 3 次。在以 pergolide 作為單一療法的臨床研究中，pergolide 之平均每日劑量在三個月時是 2.1 毫克，在壹年時是 2.51 毫克。

開始治療時，可給予建議劑量的 domperidone，用以減少病人任何之胃腸症狀。

如同其他 dopamine 作用劑，pergolide 應以漸進式停用。

孩童：尚未建立其安全性和療效。

禁忌：禁用於對此藥或其他麥角衍生物過敏者，有纖維化病變之病史患者，及已有心臟瓣膜病變之患者(如：心臟超音波顯示瓣膜增厚，瓣膜限制，混合性瓣膜限制與狹窄)都禁用。

警語和特別注意事項：

纖維化及心臟瓣膜病變：

長期服用麥角衍生物如 pergolide，可能發生纖維化及漿膜炎病變例如：肋膜炎、肋膜腔積水、肋膜纖維化、肺纖維化、心包炎、心包膜積水、單個或多重心瓣膜病變(主動脈、二尖瓣及三尖瓣)或腹膜後纖維化發生。有一些病例於停用 pergolide 後會改善心臟瓣膜病變的症狀或表現。

初次服用本藥治療前：

所有患者都必須做心血管的檢查，包括心臟超音波以便評估可能存在無症狀的瓣膜疾病。對於有瓣膜逆流患者，以 pergolide 治療是否可能發生更糟情況並未知。如果病患經檢查出患有瓣膜纖維化，不應使用該藥品。

治療之前，應檢測紅血球沉澱速率或其他發炎指標，肺功能/胸部 X 光，及腎功能。

有證據顯示高劑量及/或蓄積曝露都是發展為瓣膜病變之危險因子。

治療期間：

纖維化病變可能在不知不覺中發生，應定期監測患者可能出現的漸進性纖維化，所以治療期間應注意下列徵兆與症狀：

- 胸肺疾病，如：呼吸困難、呼吸短促、持續咳嗽、或胸痛。
- 因腎功能不全或輸尿管/腹部血管阻塞而可能發生側腰疼痛、下肢水腫，及因發生腹膜後纖維化而腹部出現任何硬塊或疼痛。
- 有些心衰竭患者會因心包纖維化造成心衰竭症狀，如果這樣症狀出現，應排除收縮性心包炎的可能性。
- 因瓣膜纖維化會造成心衰竭症狀，如果心臟衰竭症狀出現，應排除瓣膜纖維化所引起之症狀。

建議用藥後，在瓣膜疾病或纖維化方面做臨床診斷的監測，治療之初，應於 3-6 個月內作第一次心臟超音波檢查。之後，心臟超音波檢查頻率應視個別臨床評估，尤其是個案有上述所提徵兆與症狀時，但至少每 6-12 個月應作一次。

若心臟超音波顯示有新的心臟瓣膜病變或惡化驅勢，如瓣膜逆流、瓣膜限制或瓣膜增厚時，都應停用 pergolide。其他臨床診斷的監測，則視個別需要，例如：理學檢查、詳細心臟聽診檢查、X光檢查、電腦斷層掃描。

如有需要，可再增加適當的檢測項目如：紅血球沉澱速率、血清中肌酸酐(creatinine)，以支持纖維化病變之診斷。

內分泌影響：

曾有報告指出因迅速減少劑量，或停用抗巴金森氏藥物(如 pergolide)，發生類似於抗精神病藥物惡性症候群(neuroleptic malignant syndrome NMS)(特性是體溫上昇、肌肉僵硬、意識改變、自主性不穩定現象)，而無其他明顯致病原因報告。

低血壓：

患者需注意沒有緩慢地逐漸調整劑量，可能發生姿勢性和/或持續性低血壓徵候的危險。開始治療時必需先從低劑量開始，然後在3-4週之中慢慢地將劑量調高(請見用法及用量欄)。逐步的調整劑量，通常病人會對低血壓產生耐受性(請見與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用欄)。

幻覺：在對照試驗中，有14%的患者併服 pergolide 和 l-dopa 產生幻覺，而有3%的患者併服安慰劑和 l-dopa 產生同樣症狀。而其中只有大約3%的患者因嚴重幻覺而停止治療，而對幻覺有耐受性的現象則未被發現。

對老年患者研究發現：在一個有安慰劑與對照組的實驗裡，安慰劑組的187位病患中有2件病例死亡，而在 pergolide 組的189位病患中有1件病例死亡。在1988年10月的一項上市前的研究，在2,299位病患接受 pergolide 治療中，其中6.2%病患於還在使用或停止使用不久後死亡。經評估後這類病人為年老者、病況惡化、且是處在死亡的高危險狀態下。死亡的病人經個案評估後，無法發現特定的徵兆、症狀、或實驗結果來推論是 pergolide 引起的死亡。

心臟疾病及心律不整：

於易發生心跳節律障礙(cardiac dysrhythmias)或已存在有嚴重心臟病的病人使用 pergolide 時應格外小心。在一個比較 pergolide 與安慰劑的試驗研究裏，服用 pergolide mesylate 的病人明顯發生較多的早發性心房收縮(APCs)和竇性心跳過速現象。

嗜睡：服用 pergolide 後引起嗜睡及猝睡現象，特別是患有巴金森氏病患者，有少數個案在日常生活中發生沒有預警的猝睡情形。以 pergolide 治療期間，病患必須被告知可能引起嗜睡現象，當開車或操作機械時都應小心。對那些曾經有嗜睡經驗及/或突然想睡覺患者，應禁止開車或操作機械，再者考慮降低劑量或

停止 pergolide 治療。

性慾增加及病態的嗜賭：曾有報告指出，治療巴金森氏病之 dopamine 作用劑，包括 pergolide，會增加性慾及病態的嗜賭行為。

與其他藥物的交互作用和其他形式的交互作用

用於正在使用 l-dopa 的病人可能引起和/或惡化先前已存在的運動困難、意識混亂和幻覺的症狀(見使用時特別警語和特別注意事項)。

讓長期接受 pergolide mesylate 和併用 l-dopa 當作輔助療法的病人突然停用 pergolide mesylate，可能使病人突然陷入幻覺和意識混亂的情形，這些現象可能在短短的幾天內發生，因此，不論病人是否仍在服用 l-dopa，必須逐漸減量停用 pergolide。

應告知病人和其家屬有關於使用 pergolide mesylate 一般常見的副作用和低血壓的危險性。

應建議病人若在治療期間懷孕或有懷孕計劃應告知醫師，且應建議病人若欲親自授乳應告知醫師。

藥物交互作用：Dopamine 拮抗劑，例如 neuroleptics(phenothiazines、butyrophenones、thioxanthines) 或 metoclopramide，通常不可併用 pergolide mesylate(dopamine 作用劑)；這些藥品可能減低 pergolide mesylate 的效用。

由於 pergolide mesylate 約有90%與血漿蛋白質結合，因此如併用 pergolide mesylate 與其他已知會影響蛋白質結合的藥物時應謹慎。

目前無 pergolide 與 warfarin 併用有關之研究，當處方併用此兩種藥物時，應小心監測抗凝血作用，如必需使用時應調整其劑量。

因病人服用 pergolide 時可能發生姿勢性和/或持續性低血壓的風險，所以併用抗高血壓藥物時應謹慎。

懷孕和授乳

懷孕：在動物實驗中，無證據顯示 pergolide mesylate 會對胎兒造成傷害，然而，對孕婦並沒有執行適當和控制完善的試驗。在 pergolide mesylate 未上市前，曾有婦女因內分泌失調而使用此藥的試驗，結果有33位孕婦生出正常的胎兒，而有6位生出先天性異常的胎兒，而其原因尚不清楚。僅當確實需要時，孕婦才可使用此藥。

授乳婦女：目前並不知此藥是否會排於人類乳汁中。由 pergolide 的藥理學資料推測其可能干擾乳汁分泌。由於有很多藥品排於人類乳汁中，且由於 pergolide 可能導致喝母乳的嬰兒產生嚴重不良反應，因此授乳婦女應考慮此藥對婦女的重要性以決定是要停止授乳或是停止用藥。

對駕駛和操作機械能力的影響

因 pergolide 可能引起嗜睡或猝睡，當病人服用 pergolide 時，應禁止駕駛或從事可能造成嚴重傷害或死亡之危險性活動(例如操作機械)，直到這些反覆性現象及嗜睡現象解除為止。

副作用

下列副作用是依據身體系統分類方式及發生率遞減來排列，此為安慰劑/對照組的臨床試驗中所觀察到的，其發生率 $\geq 1\%$ 且其統計學上有意義地高於安慰劑(p 值 ≤ 0.05)：

全身系統：疼痛、腹痛。

消化系統：噁心、嘔吐、消化不良。

神經系統：運動困難、幻覺、嗜睡。Pergolide 所伴隨嗜睡，極少發生於白天，過度嗜睡及猝睡情形。

呼吸系統：鼻炎、呼吸困難。

特別感官系統：複視。

服用 pergolide 的病人有發生纖維化及漿膜發炎情形報告，如肋膜炎、肋膜腔積水、肋膜纖維化、肺纖維化、心包炎、心包膜積水、心瓣膜病變和腹膜後纖維化(請見使用時特別警語和特別注意事項欄)。因 pergolide 引起瓣膜病變之發生率未知，然而，最近對瓣膜逆流流行率研究(以靈敏度最高之心臟超音波對實際上無症狀患者檢查)，可能因 pergolide 引起瓣膜逆流可能性之發生率約為 20% 或更高。這些反應是否為可逆性，目前資料有限。

其他有報導的事件包括失眠、意識混亂、眩暈、便秘、腹瀉、不正常肝功能檢驗值、姿勢性低血壓、暈厥、心悸、心房期外收縮和竇性心跳過快、出疹、發燒及抗精神病藥物惡性症候群(在迅速調整 pergolide 劑量下發生)、Raynauds 現象。

造成停藥較普遍事件是與神經系統有關，主要為幻覺及精神混亂。

以 dopamine 作用劑治療巴金森氏病患者，包括 pergolide 特別是在高劑量下，曾有增加性慾及產生病態性嗜賭之報告出現，一般為可逆現象，只要降低劑量或停藥，此副作用就會消失。

過量

目前並沒有大量服藥過量的臨床經驗，曾發生的過量情形有一天 60 毫克、一天 19 毫克連續 3 天或一天 14 毫克連續 23 天。症狀和徵兆包括嘔吐、低血壓、精神激動、嚴重幻覺、嚴重不自主運動及刺痛感。另有位病人不慎服用 7 毫克，而原應只服用 0.7 毫克，結果發生心悸、低血壓和心室期外收縮。每天最高總劑量(通常是開給較難治療的巴金森氏病人)曾超過 30 毫克。

在動物實驗中，過量的表現包括噁心、嘔吐、痙攣、血壓降低和中樞神經興奮作用。

治療：建議症狀性支持療法和心臟功能監視。如需維持動脈壓，或許可使用抗心律不整藥物。若出現中樞神經興奮徵兆，可使用 phenothiazine 或其他 butyrophenone 神經緩解劑。可考慮給予活性碳來降低腸胃道對藥物的吸收，或另外給予胃排空。透析或血液灌注不見得較有效。

藥理性質

藥效性質

Pergolide mesylate 是強力麥角衍生物 dopamine 接受體的作用劑，作用在 D1、D2 和 D3 接受體上。不論在體內或體外試驗中，每毫克 pergolide 的活性大於每公絲 bromocriptine 的活性 10 到 1000 倍。Pergolide mesylate 抑制人體泌乳素的分泌和降低血清泌乳素濃度；其引起血清生長激素濃度短暫升高和降低血清黃體化內分泌素(luteinizing hormone)的濃度。對於治療巴金森氏病的作用，一般相信 pergolide mesylate 是直接刺激 nigrostriatal 系統中突觸後的 dopamine 接受體。

藥動性質

在男性健康受試者的研究中，顯示 pergolide 似乎對腦垂體有作用，因為在給予劑量 2 小時後，血漿泌乳素的濃度減弱。給予 50 毫克後可能造成泌乳素的抑制且至少持續 24 小時。

健康受試者在口服含有 C^{14} 放射線標記的 pergolide mesylate 後，約有 55% 給予的放射線活性以 pergolide 的代謝物呈現在尿液中，40% 在糞便中，5% 在呼出去的二氧化碳中，由此推測大部份的藥品被吸收。如果有任何系統前清除率，亦無法得知其程度。

Pergolide 吸收後的分佈情形，目前尚無資料。

在人類，pergolide 被徹底代謝。至少有 10 個代謝物被檢測出來，包括 N-despropylpergolide、pergolide sulfoxide 和 pergolide sulfone。在動物實驗中，pergolide sulfoxide 和 pergolide sulfone 為 dopamine 的作用劑。其他檢測出來的代謝物尚未鑑定出且不知道其他任何的代謝物是否具有藥理活性。

主要的排泄途徑是經由腎臟。

約有 90% 的 pergolide 與血漿蛋白質結合，因此當併用 pergolide mesylate 和其他已知會影響蛋白質結合的藥物時，應該慎重考慮其蛋白質結合的程度。

臨床前安全性資料

致癌性、致突變性和生育力的傷害：在小白鼠和大白鼠的 2 年致癌性實驗中，使用劑量最高各別至人類最大口服劑量(6 毫克/天，等於 0.12 毫克/公斤/天)的 340 和 12 倍。大白鼠和小白鼠發生子宮贅瘤的發生率低。觀察到大白鼠有子宮內膜腺瘤和癌，而小白鼠有子宮內膜肉瘤，這些贅瘤的發生是因為 pergolide mesylate 抑制齧齒類動物的泌乳激素，而可能導致動情激素/黃體素的比率增高，人類沒有上述的內分泌作用機轉。目前為止，在服用 pergolide 的病人中，沒有子宮惡性腫瘤的病例報告。

致突變的可能性曾用一套綜合測試來評估(a battery of tests)，只在一個測試、哺乳類細胞點突變分析(mammalian cell-point mutation assay)中，注意到在活化大白鼠肝臟粒線體新陳代謝後有一個微弱的突變反應，其他 5 個測試中未發現有突變反應。上述現象與人類的關連性不清楚。

在高劑量(5.6 毫克)下觀察到小白鼠的生育能力受損害，這可能與抑制泌乳激素的程度有關。

藥劑特性

賦形劑

(依本署核准之許可證標示刊載)

配伍禁忌: 未知

有效期限: 儲存適當時，可儲放 2 年

儲存注意事項: 儲存時特別注意事項: 保持瓶蓋緊密，避光。不能貯存於 25°C 以上。

包裝

(依本署核准之許可證標示刊載)