

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：陳小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23255
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zueligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國110年08月03日

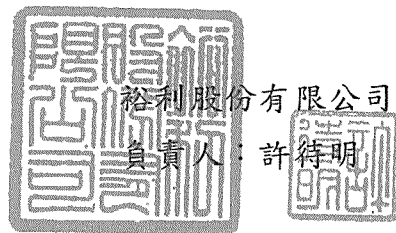
發文字號：110 裕字-第000933號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Mirapex 0.375mg prolonged-release tablets (樂伯克持續性藥效錠0.375毫克)」(衛署藥輸字第025258號)製造廠變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Mirapex 0.375mg prolonged-release tablets (樂伯克持續性藥效錠 0.375 毫克)」(衛署藥輸字第 025258 號)，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號 21D2801 起製造廠變更。
- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、仿單變更前後對照表、仿單、許可證及衛服部核准函。



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段 2 號 12 樓
承辦人：藍黃弘
電 話：02-25129662

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 7 月 30 日

發文字號：(110) 百總字第 116 號

附 件：

請 貴公司函轉 Mirapex® Prolonged-Release Tablets 0.375mg (樂伯克®持續性藥效錠 0.375 毫克)使用單位為荷，行文內容如下：

主旨： 有關 Mirapex® Prolonged-Release Tablets 0.375mg (樂伯克®持續性藥效錠 0.375 毫克)之製造廠變更通知，說明如下，請查照！

說明：

- 一、 承蒙 貴院支持與採購 Mirapex® Prolonged-Release Tablets 0.375mg (即 樂伯克®持續性藥效錠 0.375 毫克，以下簡稱為『本產品』)，謹此致上十二萬分謝意。
- 二、 本產品製造廠變更，變更後之新包裝(批號為 21D2801) 將陸續供應至 貴院使用。
- 三、 請參考變更前後對照表(如附件)。
- 四、 敬請 貴院諒解因本產品製造廠變更所造成的不便，前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

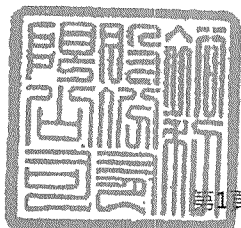
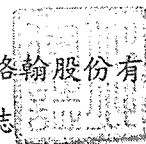
敬祝醫安！

內文至此

敬祝商祈



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
代表人：邱建誌

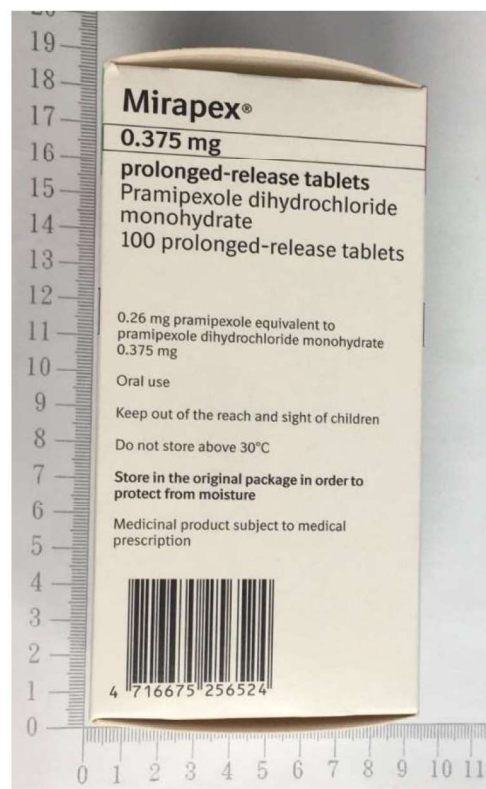


變更前後比較表

變更前



變更後



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：

聯絡人及電話：詹美玲02-27877481

電子郵件信箱：mlchan@fda.gov.tw

104

台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國110年1月26日

發文字號：衛授食字第1096030276號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證正本一份

主旨：有關貴公司申請藥品許可證「樂伯克持續性藥效錠0.375毫克」(衛署藥輸字第025258號)成品製造廠、分包裝廠、品質管理廠廠名及成品製程變更一案(案號：1096030276)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司109年9月25日109(百)登字269號藥品變更登記申請書。

二、申請變更項目：

(一)成品製造廠變更為「Rottendorf Pharma GmbH(廠址：Ostenfelder Stra ß e 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany)」。

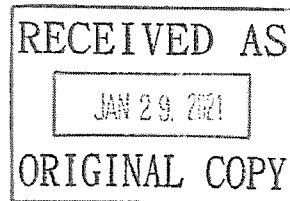
(二)成品分包裝廠變更為「Rottendorf Pharma GmbH(廠址：Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Germany)」。

(三)成品品質管理廠「PHAST Gesellschaft für Pharmazeutische Qualitätsstandards GmbH(廠址：Kardinal-Wendel-Stra ß e 16, 66424 Homburg, GERMANY)」廠名變更為「Eurofins PHAST GmbH」。

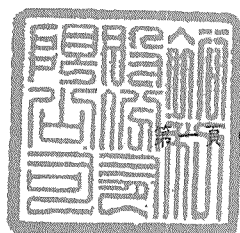
(四)成品製程變更:step1、step 4及step 5攪拌轉速變更。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：



部長陳時中



第一頁 (共一頁)

樂伯克® 持續性藥錠 Mirapex® Prolonged-Release Tablets

0.375 毫克
0.75 毫克
1.5 毫克

衛署藥輸字第 025258 號
衛署藥輸字第 025253 號
衛署藥輸字第 025260 號

完整處方資訊

1. 適應症與用途

治療帕金森氏症的症狀及症狀。

2. 用法用量

2.1 一般用藥考量

MIRAPEX PR錠劑為一天口服一次，空腹或飯後與食物併用均可。

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，一次一次，可根據症狀以與耐受性，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)，當先調至一次0.75 mg，然後每次增加0.75 mg，最多增至一次4.5 mg（最大建議劑量）。

在臨床試驗中，劑量從一次0.375 mg開始，再依個別病人的治療反應與耐受性逐漸調劑量。從未在臨床試驗中研究過高於一次4.5 mg的劑量，每次調劑量後，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用的用藥方法極具彈性，因此無法決定具體的劑量-反應關係。

欲中斷MIRAPEX PR治療時，應於一週期間逐漸降低劑量[請參閱藥物使用注意事項(5)]，但在某些遠程劑型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的清除須依賴腎功能 [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）的病人應降低每日劑量。

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，繼續使用兩週，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次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 從遠程劑型Pramipexole錠劑轉用MIRAPEX PR

使用遠程劑型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。遠程劑型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 持續性藥錠 0.375 毫克為白色、圓形、具斜邊之錠劑。錠劑正面印有“P1”，反面刻有“a”。

樂伯克 持續性藥錠 0.75 毫克為白色、圓形、具斜邊之錠劑。錠劑正面印有“P2”，反面刻有“a”。

樂伯克 持續性藥錠 1.5 毫克為白色、橢圓形之錠劑。錠劑正面印有“P3”，反面刻有“a”。

4. 禁忌症

對pramipexole或錠劑中任一成分過敏者禁用。

5. 警語與注意事項

5.1 於日常活動中睡覺

曾有報告指出，接受pramipexole的病人於日常活動（包括駕駛）中睡覺而發生意外。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%）出現突然睡著或猝倒症，281名服用安慰劑組中則有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名安慰劑組病人中有15%出現此情形。在晚期帕金森氏症病人，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名安慰劑組病人中有16%出現此情形。許多臨床專家相信，於日常活動中睡覺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嗜睡或於原本主動參與的活動（例如對話、飲食等）中睡覺，通常即須併用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完全避免於日常活動期間睡覺的情形。

5.2 有症狀的起立型低血壓

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(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，對於接受多巴胺拮抗劑(dopaminergic agonists)（包括MIRAPEX PR）治療的帕金森氏症病人，通常須積極監測其是否出現起立型低血壓的臨床症狀，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，281名安慰劑組病人中則有3人（1%）出現此現象，387名MIRAPEX PR錠劑組病人中有一人因低血壓而中斷治療。

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多巴胺活性(dopaminergic tone)的藥物與帕金森氏症的常用治療藥物(包括MIRAPEX PR)時，病人可能出現衝動控制障礙(impulsive control disorders)。

增加、花錢慾望強烈、暴飲暴食與/或其他強迫慾望，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期間出現衝動行為、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。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%），接受遠程劑型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%）則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錠劑可能強化多巴巴的多巴胺調節作用，並可能引發運動困難或導致原有運動困難現象加重。

5.6 腎功能受損

Pramipexole的清除須依賴腎功能 [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）的病人應降低每日劑量。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)

在遠程劑型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。該病人住院時肌酸酐酶(CK)升高（10,631 IU/L），其症狀在停藥後消失。

儘管如此，若出現任何不明原因的肌肉疼痛、觸痛或無力感，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毒性研究中，觀察到白化大鼠 (albino rats) 的視網膜出現病理性變化（成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較大。

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適用於靈長類動物的機制（亦即視網膜剝離[retinal shedding]）受到破壞。

5.9 精神疾病病人

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

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的開發計畫中可能未報告，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。

停藥後出現的高熱症候群

雖然在pramipexole的開發計畫中未報告，但在劑量驟降、停藥或改變帕金森氏症療法時，曾有類似「抗精神病藥物急性性症候群」(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[請參閱藥物使用注意事項(2)]。

纖維化併發症

在接受多巴胺衍生物之多巴胺拮抗劑(ergot-derived dopaminergic agents)治療的病人，曾有收縮肌纖維化(recreopertional fibrosis)、肺硬變、肺纖維化(pleural effusion)、肺膿瘍、心包炎與心臟衰竭病例的報告。雖然這些併發症可能在中斷用藥後消失，但不一定完全消除。

雖然這些不良事件可能與這些藥物的多量重(ergoline)構造有關，但並不清楚其他非多巴胺衍生物之多巴胺拮抗劑是否亦可導致其發生。

在遠程劑型pramipexole錠劑的上市後經驗中，曾有纖維化併發症（包括肌纖維化、肺纖維化與肺膿瘍）的可能病例報告。雖然足夠的證據可供確證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2.6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。

肌原性纖維化(Dystonia)

帕金森氏症病人可能出現軸索性肌原性纖維化(axial dystonia)，如頸項痙攣(antecollis)、斜視斜視(camptocormia)或斜弓反張(pleurothotonus) (此種症狀稱Pisa syndrome)。使用多巴胺衍生物(包括pramipexole)偶爾有肌原性纖維化的報告，儘管明確因果關係尚未確立。藥物治療開始或調整數月也可能發生肌原性纖維化，如果發生肌原性纖維化，應重新審視並考慮調整多巴胺藥物治療方案。

惡性躁狂躁動或躁動之惡化

曾有文獻指出以多巴胺拮抗劑治療原發性躁狂躁動症有可能發生惡化。

惡化的情況為躁狂躁動在停藥前出現（或甚至下午），症狀增加，且症狀遠甚於其他四級。在一項超過26週有躁狂躁動的臨床試驗中，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。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（外觀可能類似尿酸劑）。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。其危險因子包括高浓度的多巴胺系統。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

戒斷症狀

厭食

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、強迫性的購物、性惡濫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

煩躁

運動機能亢進

困倦

突然入睡

拿瓶

眼睛異常

視力損傷(含複視、視覺模糊及視覺範圍降低)

心臟異常

心臟衰竭

5

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 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑的事件）。

身體系統/不良事件	安慰劑 (n=103)	MIRAPEX PR (n=223)	透皮劑型pramipexole (n=213)
	%	%	%
神經系統異常			
困倦	15	36	33
便秘	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
壓力	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，中毒與藥法所引發之併發症			
跌倒	1	4	4
血管性異常			
起立型低血壓	1	3	0
耳疾與內耳迷路(labyrinth)異常			
眩暈	1	4	2
代謝與營養異常			
食慾增加	1	3	2

7

血管異常

低血壓

呼吸、胸腔及橫膈膜異常

呼吸困難

打噴

泌尿道異常

便秘

噁心

嘔吐

皮膚及皮下組織異常

過敏

瘙癢

皮膚

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）(參見警告與注意事項)

體重改變

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設定下進行，因此其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設計畫）中的發生率直接進行比較，亦可能無法反映臨床中所觀察到的發生率。

在MIRAPEX PR錠劑上市前的研設計畫，早期帕金森氏症病人接受MIRAPEX PR錠劑、安慰劑或透皮劑型pramipexole錠劑治療。此外，亦在156名早期的金森氏症（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，以評估從透皮劑型pramipexole錠劑隔日即轉用MIRAPEX PR錠劑的效益。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，早期帕金森氏症病人接受MIRAPEX PR錠劑、安慰劑或透皮劑型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 $\geq 5\%$ 且較安慰劑高）包括困倦、噁心、便秘、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%），接受透皮劑型pramipexole錠劑的213名受試者中則有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急藥物。不良事件通常屬於輕度（38%）或中度（41%）。

6

呼吸、胸腔及橫膈膜異常			
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或換藥期。接受MIRAPEX PR治療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，評估從透皮劑型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。從透皮劑型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。

晚期帕金森氏症

在晚期帕金森氏症病人（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 $\geq 5\%$ 且高於安慰劑組）的不良事件為運動困難、噁心、便秘、幻覺、煩躁與食慾不振。

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%），接受透皮劑型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、透皮劑型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、以安慰劑對照的晚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 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑的事件）。

身體系統/不良事件	安慰劑 (n=178)	MIRAPEX PR (n=164)	透皮劑型pramipexole (n=175)
	%	%	%
神經系統異常			
運動困難(Dyskinesia)	8	17	18
煩躁	3	7	4
眩暈(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
眼痛	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			

8

Pramipexole dihydrochloride為白色至黃白色粉末，在290°C至301°C下可熔化和分解。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、1.5 mg、2.25 mg、3 mg、3.75 mg或4.5 mg的二氫氯化物水 pramipexole (pramipexole dihydrochloride monohydrate)，非活性成分包括羟丙甲纖維素（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）。

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與非多巴胺促效劑，在體外對D₂受體的**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D₁受體亞型的結合親和力高於D₂或D₃亞型。

Pramipexole用於治療帕金森氏症的確切作用機轉未知，但證據與其對紋狀體（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）（此為神經細胞傳遞訊息至紋狀體的部位）中之多巴胺受體而影響紋狀體的神經刺激速率（neuronal firing rates）。D₂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次口服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基線量有關的影響，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積累高量，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，其臥臥室心收縮壓、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的劑量調降；劑量調降的最後一天一般会接近基線。該現象尚未在依照序貫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

口服速效劑型pramipexole錠劑一併，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錠劑所恢復釋放的pramipexole與一天使用三次之速效劑型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的絕對生物可用率超過90%，顯示其吸收完全，且體格環前的代謝（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錠劑可迅速透過腸5天內，達到全身性暴露量的穩定狀態。

相較於速效劑型錠劑，MIRAPEX錠劑的相對生物可用率均為100%。在健康正常的自願者進行的多劑研究中，一天服用一次之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效劑型pramipexole錠劑(1.5 mg/次)達到生物相等性。MIRAPEX錠劑達到最高濃度的平均時間為6小時。相較於安慰劑狀態服用，與食物一起使用時（亦即高脂餐），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，但這些差異不具有臨床相關性。

分布

Pramipexole的組織分布性質，分佈體積約為500 L（變異係數[coefficient of variation, CV]=20%），大約有15%

13

與血漿蛋白結合。

Pramipexole會分布至紅血球細胞內，還可自紅血球對血漿比值（erythrocyte-to-plasma ratio）均為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，約可自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的腎臟清除速率均為400 mL/分鐘（CV=25%），均較腎小球過濾率高三倍。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。

在群體藥物之藥物動力學

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，以獲取最理想的療效，初始劑量的調整無須考量性別、體重、人體或年齡，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清除率均降低30%，此差異可能為腎功能隨年齡下降所致，因為pramipexole清除率與腎功能（以肌酐清除率評量）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（肌酐清除率約為20 mL/分鐘）的速效劑型pramipexole清除率均降低75%。中度腎功能受損者（肌酐清除率約為40 mL/分鐘）則約降低60%。在各種程度之腎功能受損者，pramipexole清除率與肌酐清除率具有高度相關性，因此肌酐清除率可作為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效劑型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會藉由陽離子運送系統抑制有機陰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會藉由陰離子運輸系統抑制有機陰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、氯苯肼[hydrochlorothiazide]與chlorpromamide）對口服pramipexole清除率的影响則可能極小。

CYP交互作用：細胞色素P450酶系的抑制劑不致影響pramipexole的清除率，因為無論在體內或體外，pramipexole均不受這些酶的明顯影響。Pramipexole對CYP酶系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酶系不具抑制作用。

影響藥物吸收或胃腸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）、propanolol（N=7）與胃腸胃腸抑制劑（N=16）對口服pramipexole清除率的影响均可極小。

13. 非臨床毒物學

13.1 致毒性、致突變性、生育力受損

已在小鼠與大鼠進行為期兩年的pramipexole致毒性研究。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大約可在人體使用MRHD時的AUC的12倍。在這兩種動物，胚胎發生率均未明顯降低。

在體外（細菌逆突變[reverse mutation]、V79HGPRT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。這些作用與血漿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對生育延遲的現象(即包皮分離與陰道閉口)，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致毒性研究中，觀察到白化大鼠的視網膜出現功能性變化（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週開始觀察到，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，藥物治療動物視網膜外核層變薄的幅度較大。

研究顯示，在白化大鼠，pramipexole可降低視網膜視網細胞-視網細胞（photoreceptor rod cells）刺激（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，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，可能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，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毒性研究中，並未發生類似的變化。給予劑量0.1、0.5或2.0 mg/公斤/天劑量（以mg/m²為準，

15

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，均未在視網膜檢測到任何變化。

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於脊椎動物的機制（亦即視網膜剝離[retinal shedding]）受到破壞。

小鼠的纖維骨性增生性癌病（Fibro-osteos 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，分別為最高臨床劑量的0.3、2.2與11倍）治療2年後，將小鼠股骨的纖維骨性增生性癌病發生率增加。在長期接受pramipexole治療的小鼠或大鼠與兩種性別的猴子均未發現類似的病狀，此病狀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症狀（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錠劑對未曾接受多巴胺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、速效劑型pramipexole錠劑或安慰劑治療。接受MIRAPEX PR錠劑或速效劑型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部分之分數與基線時的平均差異。

治療18週後，接受MIRAPEX PR錠劑治療者（n=102）UPDRS第II+III部分之分數與基線時的平均差異為-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線改善-8.6分，安慰劑組（n=103）則為-3.8分。

第18與33週時，MIRAPEX PR錠劑的平均劑量均為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（MAO-B）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「開」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、速效劑型pramipexole錠劑或安慰劑治療。接受MIRAPEX PR錠劑或速效劑型pramipexole錠劑治療者的初始劑量均為0.375 mg/天，再根據療

16

致耐受性，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，才可降低至多巴劑量。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-11.9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「總時間」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至多巴每日劑量。依據性別、年齡、人種（白人及亞洲人）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 持續性緩效錠 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“a”。

樂伯克 持續性緩效錠 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“a”。

樂伯克 持續性緩效錠 1.5 毫克為白色、橢圓形之錠劑。錠劑正面刻有“P3”，反面刻有“a”。

16. 儲存

儲存於30°C以下，避免暴露於高溫氣。請存放在孩童無法取得的安全位置。

保存期限：限於於外盒。

17. 用藥說明

請病人遵照處方服用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，可能有助於減少噁心的發生。

MIRAPEX PR錠劑必須整顆吞服，不可嚼碎、壓碎或切割。

MIRAPEX PR錠劑與達依奈型pramipexole錠劑的主要成分均為pramipexole。請病人切勿同時服用這依奈型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，包括因參與於日常活動中睡覺的可能性。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）期間出現睡覺的睡眠情況，在與醫生聯絡之前，請勿開車或從事其他可能具有危險性的活動。由於可能具有加減作用，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化錢慾望、賭博衝動、性慾增加、暴饮暴食與/或其他強迫慾望，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

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，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)

總商

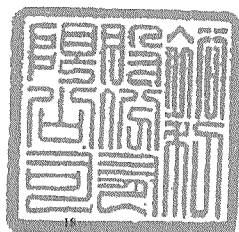
台灣百靈佳樂格輪股份有限公司

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



行政院衛生署藥品許可證

衛署藥輸字第 025258 號

簽審文件號碼：DHA00202525804

中文名稱：樂伯克持續性藥效錠 0.375 毫克

英文名稱：Mirapex 0.375mg prolonged-release tablets

類別：本藥須由醫師處方使用

藥商名稱：臺灣百靈佳殷格翰股份有限公司

劑型：持續性藥效錠

製造廠名稱：BOEHRINGER
INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KG

製造廠地址：BINGER STRASSE 173,
55216 INGELHEIM AM
RHEIN GERMANY
(續如後)

包裝種類：2-1000 錠鋁箔盒裝

處方：

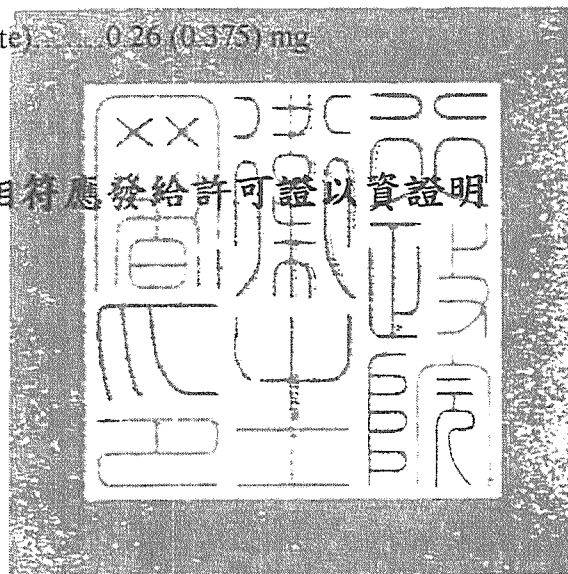
Each prolonged-release tablet contains:
Pramipexole (Pramipexole Dihydrochloride Monohydrate)

適應症：治療巴金森氏症的徵候及症狀

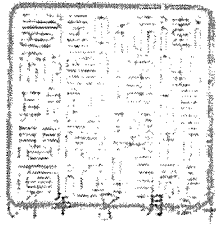
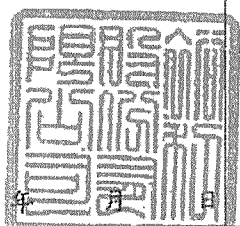
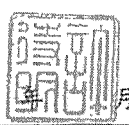
前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

楊志良



發證日期 玖拾玖 年 捌 月 貳拾肆 日
有效日期 壹佰零肆 年 捌 月 貳拾肆 日

核准 展 延 至	 104 年 8 月 24 日	114 年 7 月 24 日	 年 月 日	 年 月 日
文號	046011914	1091490781		



變更事項核准文號核准日期

成品製造廠變更為：

名稱：Rottendorf Pharma GmbH

廠址：Ostenfelder Straße 51-61, 59320

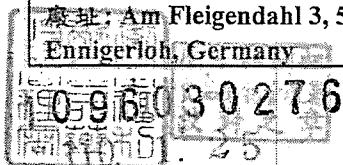
Ennigerloh, Germany

成品分包裝廠變更為：

名稱：Rottendorf Pharma GmbH

廠址：Am Fleigendahl 3, 59320

Ennigerloh, Germany



其

他

國外許可證持有者：BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
INGELHEIM AM RHEIN GERMANY