

Anxo 6.25毫克 衛審藥製字第04839號 **G-9303** 25毫克 衛審藥製字第047894號 **G-9036**

鬱心平錠 6.25毫克/25毫克**Carvio** Tablet 6.25mg/25mg

Carvedilol Alpha (*α*)和beta (*β*)腎上腺素接受器阻斷劑**組成**主成分：carvedilol每錠劑含6.25毫克或25毫克carvedilol。

賦形劑6.25毫克：colloidal silicon dioxide, crospovidone, ferric oxide yellow, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sucrose. 25毫克：colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sucrose.

性質和效果**作用機轉《依文獻記載》**Carvedilol為具有多種作用的腎上腺素接受器阻斷劑含有 *α*₁ - *β*₁和*β*₂-腎上腺素接受器阻斷性質。已顯示carvedilol具有保護器官的作用。Carvedilol是一個強力的抗氧化劑和活性氧化基「reactive oxygen radicals」的清道夫。Carvedilol是消旋性，且兩個R(+)和S(-)鏡像異構物有相同的*α*-腎上腺素接受器阻斷性質和抗氧化劑性質。

Carvedilol對人類血管平滑肌細胞有抗增殖的作用。臨床研究利用在carvedilol慢性治療的病人中，測量各種指標(marker)顯示氧化壓力(oxidative stress)降低。Carvedilol的*β*-腎上腺素接受器阻斷性質是非選擇性地作用在*β*₁-和*β*₂-腎上腺素接受器且與左旋(-)鏡像異構物有關。Carvedilol沒有內生性擬交感活性(intrinsic sympathomimetic activity)並(如同propranolol)具有穩定細胞膜的性質。Carvedilol透過*β*-阻斷作用來抑制腎素-血管緊縮素-醛類固醇系統(renin-angiotensin-aldosterone system)，因此降低腎素的釋出而使體液滯留現象較少發生。Carvedilol經由選擇性阻斷*α*₁-腎上腺素接受器來減低周邊血管阻力。

Carvedilol減弱由phenylephrine，*α*₁-腎上腺素接受器促進劑(agonist)所引起的血壓增加，但對由血管緊縮素II所引起的卻沒有影響。Carvedilol對脂肪的分布沒有不良作用，可維持正常的高密度脂蛋白和低密度脂蛋白比例(HDL/LDL)。

效果《依文獻記載》Carvedilol的臨床研究顯示下列結果：
高血壓

Carvedilol利用合併阻斷*β*和*α*₁调控所致血管擴張的作用，降低高血壓病人的血壓。其所造成的血壓降低與在純粹*β*-阻斷劑所觀察到總周邊阻力伴隨的增加無關心跳速率會些微下降。在高血壓病人可維持其腎血流和腎功能。

Carvedilol顯示可維持stroke volume和減低總周邊阻力。血液供應到其他不同的器官和支持血管的組織(vascular bed)包括腎臟、骨骼肌、前臂、腿、皮膚、腦部或頸動脈並不受carvedilol的影響。身體活動時的四肢冰冷和開始時易疲倦(early fatigue)的發生率降低。在幾個雙盲的控制性臨床試驗中顯示carvedilol對高血壓有長期作用。

冠狀心臟疾病

在有冠狀心臟疾病的病人中，顯示carvedilol在長期治療期間可維持抗缺血(全部運動時間到1mm ST區降低的時間和到心絞痛的時間改善)和抗心絞痛的性質。急性血液動力學研究顯示carvedilol大量降低心肌的氧氣需求和交感神經的過度活動力。其亦降低心肌的前負載量(肺動脈壓和肺血管的楔壓wedg和壓力)和後負載量(總周邊阻力)。

慢性心臟衰竭

Carvedilol大量降低所有死亡率的原因和因心血管疾病而住院的需要。Carvedilol亦增加排出量和改善缺血性或非缺血性慢性心臟衰竭病人的症狀。Carvedilol的作用是與劑量有關的。

臨床前安全性資料《依文獻記載》

在大鼠和小鼠進行的carvedilol劑量研究中，給予劑量分別為最高至75毫克/公斤/天和200毫克/公斤/天(38至100倍的最高人類建議劑量[MRHD])，顯示Carvedilol沒有致癌作用。Carvedilol在體外或體內的哺乳動物試驗和非哺乳動物試驗中沒有致突變性。給予懷孕大鼠會造成母親毒性的carvedilol劑量(=200毫克/公斤，=100倍MRHD)導致生育力受損(配對不易、黃體、著床和胚胎反應較少)。劑量大於60毫克/公斤(>30倍MRHD)導致後代的身體發育和成長延遲。在兔子和大鼠於別劑量75毫克/公斤和200毫克/公斤(38至100倍MRHD)時有胚胎毒性(著床後死亡增加)但沒有畸形。

藥物動力學《依文獻記載》

吸收

口服後，carvedilol迅速被吸收，在健康志願者大約1小時後可達到最大血清濃度。

Carvedilol在人體的絕對生體可用率約為25%。

分布

Carvedilol是高度親脂性化合物，大約98%至99%會與血漿蛋白質結合。分布體積約為2升/公斤。

代謝

在人體中，Carvedilol廣泛地被代謝成多種代謝物，主要排除於膽汁中。口服後的首渡效應(first pass effect)相當於60-75%。在動物中已顯示原藥(parent substance)有腸肝循環現象。Carvedilol在肝臟中廣泛被代謝且glucuronidation是主要反應中的一個。於Phenol環去甲基和氫氧化作用後，產生3個有*β*-腎上腺素接受器阻斷作用活性的代謝物。根據臨床前研究顯示，代謝物4'-hydroxyphenol的*β*-阻斷作用比carvedilol約強13倍。與carvedilol比較，3個活性代謝物表現較弱的血管擴張作用。在人體，3個活性代謝物的濃度比原藥約低10倍。兩個carvedilol的hydroxy-carbazole代謝物是極強力的抗氧化劑，顯示其效力比carvedilol大30-80倍。

排除

Carvedilol的平均排除半衰期約6小時，血漿清除率約500-700毫升/分鐘。排泄的主要路徑是經由糞便，排除主要是經由膽汁，少部分以各種代謝物形式經由腎臟排除。

特殊族群的藥物動力學《依文獻記載》

腎受損病人

在以carvedilol慢性治療期間，血液供應的自動調解功能受到保護且腎絲球濾過作用不會改變。

在高血壓和腎功能不足的病人。其血漿濃度對時間的曲線下面積、排除半衰期和最大血漿濃度沒有大量改變。在腎功能不足的病人中，未變化藥物的腎排泄降低；然而藥動學參數適度的改變。

幾個開放性研究顯示carvedilol對腎性高血壓病人有效。對慢性腎衰竭病人，或接受血液透析或腎臟移植後的病人亦有相同的效用。

Carvedilol在透析和不透析的日子均可達到平緩的降壓作用，且降低血壓的效用與在正常腎功能病人中所見的效用相當。因為carvedilol不會穿過透析膜，可能是與血漿蛋白質高度結合性質之故，所以在透析時並不會被排除。

在以血液透析的病人進行的比較性臨床試驗中所得的結果，知carvedilol比鈣離子通道阻斷劑更有效且耐受性更好。

肝受損病人

在肝硬化的病人，因為首渡效應降低，而增加藥物的全身性可用率最高至80%。因此，臨床上一明顯肝功能障礙的病人禁用carvedilol(見禁忌)。

老年人使用

高血壓病人的carvedilol藥動學不受年齡的影響。以老年高血壓病人進行的臨床研究中顯示其不良事件的情形沒有不一樣。另一個包括有冠狀心臟疾病的老年病人的臨床研究顯示報告的不良事件沒有不一樣。

孩童使用

對小於18歲的藥動學資料有限。

糖尿病病人

在合併非胰島素依賴型糖尿病的高血壓病人，發現服用carvedilol對禁食或餐後血糖濃度、glycolated hemoglobin A_{1c}皆無影響，或沒有改變抗糖尿病藥物劑量的需要。在有非胰島素依賴型糖尿病的病人，carvedilol對葡萄糖耐受試驗沒有統計學上有意義的改變。在有胰島素敏感性受損(X症候群)但非糖尿病性的高血壓病人，carvedilol可改善胰島素的敏感性。在非胰島素依賴型糖尿病的高血壓病人中亦有相同的結果。

適應症

6.25毫克：鬱血性心臟衰竭

25毫克：高血壓、鬱血性心臟衰竭

說明

高血壓

Carvedilol主要用於治療本態性高血壓。

可單獨使用或與其他降血壓劑(例如鈣離子通道阻斷劑、利尿劑)併用。

有症狀之慢性心臟衰竭的治療

Carvedilol用於治療有症狀之慢性心臟衰竭(CHF)時，可降低患者的死亡率和因心血管疾病的住院率，並能改善病患健康情形和延緩疾病的惡化。Carvedilol可作為標準治療的佐藥(adjunct)，但也可用於無法忍受ACE抑制劑或並未接受過digitalis、hydralazine或nitrate治療的病患上。

用量和用法

治療的期間

服用Carvedilol需長期的治療。不應突然停止治療而應以星期為間隔逐漸減少治療，此對併有冠狀心臟疾病的病人尤其重要。

本態性高血壓

開始治療前兩天的建議劑量為12.5毫克，一天一次。之後，建議劑量為25毫克，一天一次，必要時，接著至少以兩週之間隔，將劑量增加至每日最大建議劑量50毫克，一天一次或分次服用(一天兩次)。

有症狀、穩定、慢性之心臟衰竭

必須調整劑量以適合個別病患，且於增加劑量期間，醫師必須小心監視病患反應。

對已接受digitalis、利尿劑和ACE抑制劑治療的病患。開始給予Carvedilol治療前，應先固定其劑量。

起始治療的建議劑量為3.125毫克，一天兩次，為期2週。如果病患可忍受此劑量，可接著將劑量至少以兩週之間隔增加為6.25毫克、12.5毫克和25毫克，一天兩次。劑量應調整到病患能忍受的最大劑量。

有嚴重心臟衰竭的所有病人和有輕度至中度心臟衰竭及體重低於85公斤(187磅)的病人最大建議劑量為25毫克，一天兩次。有輕度或中度心臟衰竭及體重高於85公斤的病人最大建議劑量為50毫克，一天兩次。

每次增加劑量前，醫師應評估病患血管擴張或心臟衰竭惡化的症狀。

心臟衰竭或體液滯留的短暫惡化應以增加利尿劑的劑量來治療，偶而可能必須降低Carvedilol的劑量，及少數案例暫時停止Carvedilol的治療。如果Carvedilol停藥超過一星期，建議以較低劑量(一天兩次)開始治療且依上述建議劑量的順序向上調整。

如果Carvedilol停藥超過兩星期，建議由3.125毫克依上述建議劑量的順序開始治療。血管擴張的症狀可先利用降低利尿劑劑量來處理，若症狀持續，可以減少ACE抑制劑(如有使用)的劑量，接著有必要時再減少Carvedilol的劑量，在這些情況下，不宜增加Carvedilol的劑量，直到心臟衰竭或血管擴張惡化的情形已穩定。

特殊劑量指示

腎受損

由各種腎受損程度(包括腎衰竭)病人的藥動學資料推論對中度至嚴重腎功能不足的病人沒有改變Carvedilol建議劑量的必要。

肝受損

Carvedilol禁用於臨床上一明顯肝功能障礙的病人(見禁忌)。

老年人

沒有證據被證實須作劑量上的調整

給藥方式

以足夠的水份吞服錠劑。

禁忌《依文獻記載》
Carvedilol禁用於下列病患： <ul style="list-style-type: none">一對Carvedilol或此藥物的任何成分過敏 一不穩定/decompesated心衰竭。 一臨床上一明顯肝功能障礙
如同其他 <i>β</i> -阻斷劑，Carvedilol禁用於下列病患： <ul style="list-style-type: none">一二級和三級之房室傳導阻斷(除了放置永久性心律調器) 一嚴重心跳過慢(bradycardia)(<50bpm) 一病態性竇房症候群(包括竇房傳導阻斷) 一嚴重低血壓(收縮壓<85mmHg) 一因心性休克 一有支氣管痙攣或氣喘病史
警語和注意事項《依文獻記載》
慢性心臟衰竭
慢性心臟衰竭病患在Carvedilol向上調整劑量時，可能發生心臟衰竭或體液滯留情形惡化。若產生這些症狀時，則應增加利尿劑的劑量，而非增加Carvedilol的劑量，直到臨床症狀恢復穩定為止。偶而可能需要降低Carvedilol的劑量或在少數案例暫時停藥，然而這些情況並不妨礙往後仍能成功調整Carvedilol的劑量。Carvedilol併用digitalis配劑體時應小心。因兩者均會減慢房室傳導。
慢性心臟衰竭時的腎功能
伴隨低血壓(收縮壓<100mmHg)、缺血性心臟病和瀰漫性血管疾病，和/或原先有腎功能不全的慢性心臟衰竭病患，服用Carvedilol時可能發生可逆性腎功能低下。
慢性阻塞性肺病
Carvedilol用於治療有症狀之慢性心臟衰竭(CHF)時，可降低患者的死亡率和因心血管疾病的住院率，並能改善病患健康情形和延緩疾病的惡化。Carvedilol可作為標準治療的佐藥(adjunct)，但也可用於無法忍受ACE抑制劑或並未接受過digitalis、hydralazine或nitrate治療的病患上。
用量和用法
治療的期間
服用Carvedilol需長期的治療。不應突然停止治療而應以星期為間隔逐漸減少治療，此對併有冠狀心臟疾病的病人尤其重要。
糖尿病
糖尿病病人服用Carvedilol時，需注意因為急性低血糖的早期徵兆和症狀可能被遮蓋或減弱。伴有糖尿病的慢性心臟衰竭病患，服用Carvedilol可能會使血糖控制不良。

周邊血管疾病

Carvedilol使用於有周邊血管疾病的病人時應注意，因為*β*-阻斷劑會突然引起或加重動脈功能不全症狀。

Raynaud’s phenomenon

在病人遭受周邊循環異常(Raynaud’s phenomenon)時，應小心使用Carvedilol，因其症狀可能惡化。

甲狀腺毒症

如同其他有*β*-阻斷性質的藥物，Carvedilol可能遮蓋甲狀腺毒症的症狀。

麻醉和風險大的手術

病人接受一般手術時須小心，因為會加強Carvedilol和麻醉劑的負向收縮性(negative inotropic)作用。

心跳過慢

Carvedilol可能誘發心跳過慢，如果病人脈搏速率降低至每分鐘55下，應減少Carvedilol的劑量。

敏感性(Hypersensitivity)

因為*β*-阻斷劑可能增加對過敏原的敏感性及過敏性反應的嚴重程度，曾有嚴重過敏反應或接受減敏治療的病患，應小心服用Carvedilol。

乾癬症

病患服用*β*-阻斷劑曾發生過乾癬者，應考慮危險-效益比值後再給予Carvedilol。

併用鈣離子通道阻斷劑

病人接受與Verapamil或Diltiazem類之鈣離子通道阻斷劑或其他抗心律不整藥物的合併療法時，必須小心監測ECG和血壓。

嗜絡細胞瘤

嗜絡細胞瘤病患應先使用*α*-阻斷劑，再使用*β*-阻斷劑。雖然Carvedilol具有*α*-和*β*-阻斷劑的藥理作用，但並無此情況下的用藥經驗，所以，疑似嗜絡細胞瘤病患應小心服用Carvedilol。

Prinzmetal’s variant angina

Prinzmetal’s variant angina病患服用非選擇性*β*-阻斷劑時，可能誘發胸痛。雖然Carvedilol具有*α*-阻斷劑的作用可以預防這種症狀，卻無臨床上使用於這些病患的資料。因此，疑似Prinzmetal’s variant angina病患仍應小心服用Carvedilol。

隱形眼鏡

隱形眼鏡配戴者切記可減少淚液分泌。

戒斷症候群

使用Carvedilol治療時不應突然停藥，尤其是在缺血性心臟疾病的病患。應逐漸停用Carvedilol(超過2週的間隔)。

駕駛的適當性

沒有研究Carvio對病人駕駛或操作機器的影響。

因為病患個別反應不同(例如暈眩、疲勞)，可能傷害病人駕駛、操作機器或沒有固定支持時工作的能力(work without firm support)。當開始治療、劑量增加後、改變藥物、及同時使用酒精狀況下，須特別注意。

懷孕、授乳婦女

懷孕

β-阻斷劑減少胎盤灌流(Placental perfusion)，其可能導致子宮內死胎、和未成熟的及早產兒的分娩。另外，不良作用(尤其是血糖過低和心跳過慢)可能發生在胎兒和新生兒。在新生兒和產後期間，心臟和肺臟併發症的危險性可能會增加。動物實驗顯示Carvedilol並沒有任何畸胎作用的證據。孕婦服用Carvedilol尚無足夠的臨床經驗。Carvedilol不應在懷孕期間使用除非可能治療效益大於危險性。

泌乳

動物實驗顯示Carvedilol，或其代謝物會分泌於乳汁中。尚未知Carvedilol是否會分泌於人類乳汁中，因此服藥期間不建議授乳。

副作用

不良事件發生頻率=10%視為非常常見

不良事件發生頻率=1%和<10%視為常見

不良事件發生頻率=0.1%和<1%視為不常見

不良事件發生頻率=0.01%和<0.1%視為罕見

不良事件發生頻率<0.01%視為非常罕見包括個案

不良經驗的發生頻率與劑量無關，除了暈眩，視力異常和心跳過慢外。

治療慢性心臟衰竭時的副作用

在慢性心臟衰竭病人的臨床試驗中，將Carvedilol組最常觀察到但在安慰劑組沒有觀察到相當發生率的不良經驗列於下。

中樞神經系統

非常常見：暈眩、頭痛，通常是輕微的且尤其於治療的初期。虛弱(包括疲倦)也非常常見。

心血管系統

常見：心跳過慢、姿勢性低血壓、低血壓、水腫(包括全身性、末梢、dependent和生殖器水腫、腳部水腫、hypervolemia和fluid overload)。

罕見：在向上調整劑量期間發生暈厥(包括presyncope)、房室傳導阻斷和心臟衰竭。

胃腸系統

常見噁心、腹瀉和嘔吐

血液學

罕見，血小板減少症

在個案中有白血球減少症的報告。

新陳代謝

常見，體重增加和高膽固醇血症。先前有糖尿病的病人也常見高血糖症、低血糖症和血糖不易控制的現象(見警語和注意事項)。

其他

常見，視力異常

罕見，在瀰漫性血管疾病和/或腎功能受損的病人出現腎衰竭和腎功能異常(見警語和注意事項)。

治療高血壓和冠狀心臟疾病長期治療時的副作用

使用Carvedilol治療高血壓和冠狀心臟疾病長期時與治療有關的不良事件情形與治療慢性心臟衰竭時觀察到的一致。然而在這些病人群的不良事件發生率較低。在有高血壓和冠狀心臟疾病的病人的臨床試驗中，報告的不良經驗如下：

中樞神經系統

常見，暈眩、頭痛和疲倦，通常是輕微的且尤其於治療的初期

罕見，情緒低落、睡眠障礙、感覺異常

心血管系統

常見，心跳過慢，姿勢性低血壓和罕見的暈厥，尤其在治療的初期不常見，周循環障礙(四肢冰冷、PVD、間歇跛行症或雷諾氏現象(Raynaud’s phenomenon)惡化)、房室傳導阻斷、心絞痛(包括胸痛)、心臟衰竭和末梢水腫的症狀。

呼吸系統

在易受感染的病人，常見氣喘及呼吸困難。

罕見鼻塞

胃腸系統

常見，胃腸不適(症狀如噁心、腹痛、腹瀉)

罕見，便秘和嘔吐

皮膚及其附屬結構

不常見，皮膚反應(例如過敏性皮膚疹、皮膚炎、蕁麻疹和皮膚瘙癢)。

血液化學和血液學

有個案發生ALAT、ASAT和γ-GT增加、血小板減少症和白血球減少症。

其他

常見，四肢疼痛。

常見，流淚減少、眼睛發炎。

不常見性無能、視力異常的案例

罕見，口乾和、排尿障礙。

有過敏反應的個案報告。

同類藥物的作用

由於beta阻斷性質，也有可能使潛在性的糖尿病顯現，使已顯現的糖尿病惡化和抑制制血糖的反調節。

交互作用《依文獻記載》

(亦見警語和注意事項)

藥動學上的交互作用

Digoxin：當同時給予carvedilol和digoxin時，digoxin濃度約增加15%。

Digoxin和Carvedilol均減慢房室傳導。開始使用、調整劑量或停藥時，建議增加監測digoxin濃度的次數。

胰島素或口服降血糖藥：具*β*-阻斷性質的藥物可能加強胰島素或口服降血糖藥降低血糖的作用。低血糖的徵兆和症狀可能被遮蓋或減弱(尤其是心跳過快)，因此建議服用胰島素或口服降血糖藥的病人定期監測血糖。

肝臟代謝的誘導劑和抑制劑：Rifampicin降低carvedilol的血藥濃度約70%，而cimetidine增加其AUC約30%但對C_{max}沒有影響。應小心如果病患正在服用混合功能酶化酶的誘導劑如rifampicin時，因為carvedilol的血清濃度可能減少，或服用混合功能酶化酶的抑制劑如cimetidine時，因為carvedilol血清濃度可能增加。

然而，因為cimetidine對carvedilol濃度相對性地影響較小，發生任何臨床上交互作用的可能性很小。

Catecholamine消耗劑(depleting agent)：病人同時服用有*β*-阻斷性質的藥物和可以消耗catecholamines(如reserpine和單胺氧化酶抑制劑)的藥物時，應嚴密觀察低血壓和/或嚴重心跳過慢的徵兆。

Cyclosporin：遭受慢性血管性排斥的21位腎移植病人開始carvedilol治療時，觀察到

平均最低cyclosporin濃度適度的增加。在約30%的病人必須降低cyclosporin的劑量以維持cyclosporin的濃度在治療範圍內；同時其餘的人沒有需要調整劑量。平均來說，在這些病人中，cyclosporin的劑量約減少20%。由於個體間需要調整劑量的差異性很廣，建議在開始carvedilol治療後嚴密監測cyclosporin的濃度且適當調整cyclosporin的劑量。

Verapamil、diltiazem、或其他抗心律不整劑：當併用carvedilol時會增加房室傳導障礙的危險性(見警語和注意事項)。

藥效學上的交互作用《依文獻記載》Clonidine：併用clonidine和有*β*-阻斷性質的藥物可能加強降低血壓和心跳的作用。當要停止以clonidine和有*β*-阻斷性質藥物的併用治療時，應先停用*β*-阻斷劑，幾天後再逐漸減少clonidine的劑量。

鈣離子通透阻斷劑(見警語和注意事項)：當carvedilol與diltiazem併用時，觀察到有傳導障礙(罕有血液動態學的compromise)的個案。如同其他具有*β*-阻斷性質的藥品，若carvedilol併用verapamil或diltiazem類型之鈣離子通道阻斷劑時，建議監測ECG和血壓。

如同其他具有*β*-阻斷性質的藥品，carvedilol可能加強其他併用藥物的作用，此併用藥物具有抗心律不整的作用(如*α*₁-接受器拮抗劑)或有低血壓的不良事件。

在麻醉時應注意carvedilol和麻醉劑合用會加強負向收縮性(negative inotropic)及降血壓作用。

過量《依文獻記載》

中毒的症狀和徵兆