

衛署藥製字第 046699 號
Carvedilol.....6.25 mg
本藥須由醫師處方使用

1. 説明(依文獻記載)

1.1 治療 / 藥理分類
Alpha (α) 和 beta (β) 腎上腺素接受器阻斷劑
ATC code: C07AG02

1.2 劑型
錠劑
此錠劑可被剝半成兩相同劑量使用

1.3 使用途徑

口服
1.4 無菌 / 放射活性
不適用
1.5 含量及組成
主成分 : Carvedilol
錠劑
每顆 6.25 毫克錠劑含 6.25 毫克 carvedilol。
賦形劑 : Lactose Monohydrate, Sucrose Powder, Colloid Silicon Dioxide, Povidone K-30, Magnesium Stearate, Croscopvidone, Iron Oxide Yellow.

2. 臨床特性(依文獻記載)

2.1 適應症

6.25 毫克：鬱血性心臟衰竭

說明

高血壓

Carvedilol 主要用於治療原發性高血壓。

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，可降低病人的死亡率和因心血管疾病的住院率，並能改善病人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 digitalis、hydralazine 或 nitrate 治療的病人上。

2.2 用法用量

給藥方式

以足夠的水吞服錠劑。

治療的期間

服用 carvedilol 需長期性的治療。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。

原發性高血壓
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，接著以至少兩週之間隔，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、慢性心臟衰竭
必須調整劑量以適合個別病人，且於增加劑量期間，醫師必須小心監視病人。
對已接受 digitalis、利尿劑和 ACE 抑制劑治療的病人，開始給予 Carvedilol 治療前，應先固定這些藥物的劑量。
起始治療的建議劑量為 3.125 毫克 (6.25mg 錠劑的一半)，一天兩次，為期 2 週。如果病人可忍受此劑量，可接著將劑量以至少兩週之間隔增加為 6.25 毫克、12.5 毫克和 25 毫克，一天兩次。劑量應調整到病人能忍受的最大劑量。
有嚴重鬱血性心臟衰竭的所有病人和有輕度至中度鬱血性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。有輕度或中度鬱血性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，醫師應評估病人血管擴張或心臟衰竭惡化的症狀。
心臟衰竭的短暫惡化或體液滯留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，及極少數案例暫時停止 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）重新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 (6.25mg 錠劑之半) 依上述建議劑量的順序重新開始治療。

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，除非直到心臟衰竭惡化或血管擴張的情形已穩定。

2.2.1 特殊劑量指示

腎功能不全

由各種腎功能不全程度（包括腎衰竭）病人的藥動學資料（見 3.2.6 特殊族群之藥物動力學）及臨床文獻研究（見 2.5.5 腎功能不全）推論，對中度至重度腎功能不全的病人沒有改變 carvedilol 建議劑量的必要。

肝功能不全

Carvedilol 禁用於臨床上明顯肝功能不全的病人（見 2.3 禁忌）。

老年人

沒有證據證實須作劑量上的調整。

孩童

Carvedilol 用於孩童及青少年 (<18 歲) 的安全性及療效尚未建立 (見 2.5.3 小兒使用及 3.2.6 特殊族群之藥物動力學)。

2.3 禁忌 (依文獻記載)

Carvedilol 禁用於下列病人：

- 對 carvedilol 或此藥物的任何成分過敏
- 不穩定 / 代償機能減退之心臟衰竭
- 临床上明顯肝功能不全

如同其他 β -阻斷劑，carvedilol 禁用於下列病人：

- 二級和三級之房室傳導阻斷 (Atrioventricular block, AV block) (除了有放置永久性心律調整器之外)
- 嚴重心跳過慢 (bradycardia) (<50 bpm)
- 病態性竇房症候群 (包括竇房傳導阻斷)
- 嚴重低血壓 (收縮壓 <85 mmHg)
- 心因性休克
- 有支氣管痙攣或氣喘病史

2.4 警語及注意事項 (依文獻記載)

2.4.1 一般

慢性鬱血性心臟衰竭

鬱血性心臟衰竭病人在 carvedilol 向上調整劑量時，可能發生心臟衰竭惡化或體液滯留的情形。若產生這些症狀時，應增加利尿劑的劑量而不應再增加 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 的劑量或在極少數案例暫時停藥，然而這些情況並不妨礙往後成功調升 carvedilol 的劑量。Carvedilol 併用 digitalis 配醣體藥時應小心，因兩者均會減慢房室傳導（見 2.4.3 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用）。

鬱血性心臟衰竭時的腎功能

伴隨低血壓（收縮壓 <100 mmHg）、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人，服用 carvedilol 時可能發生可逆性腎功能低下。

心跳過慢

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

變異型心絞痛 (Prinzmetal's variant angina)

Prinzmetal's variant angina 病患服用非選擇性 β - 阻斷劑時，可能誘發痙攣。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。

慢性阻塞性肺病

有支氣管痙攣的慢性阻塞性肺病 (COPD) 但未服口服或吸入性藥物的患者，應小心使用 carvedilol，且僅當治療效益大於危險性時方可使用。

病患如有支氣管痙攣的傾向，可能會因呼吸道阻力增加而

成呼吸窘迫。開始服用 carvedilol 或向上調整劑量時應小心監視病患，且在治療期間如有支氣管痙攣的任何症狀，則應減少 carvedilol 的劑量。

糖尿病

糖尿病病人服用 carvedilol 時應小心，因為這可能與血糖控制差有關，或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人，服用 carvedilol 可能會使血糖控制不良。建議在 carvedilol 開始使用、調整劑量或停止服用時應監測病人血糖（見 2.4.3 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用及 2.5 特殊族群的使用）。

周邊血管疾病與雷諾瓦現象 (Raynaud's phenomenon)

Carvedilol 使用於有周邊血管疾病（例如：雷諾瓦現象 (Raynaud's phenomenon)）的病人時應注意，因為 β_1 -阻斷劑會引起或加重動脈功能不全症狀。

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。

嗜鉻細胞瘤

嗜鉻細胞瘤病患應先使用 α -阻斷劑，再使用 β -阻斷劑。雖然 carvedilol 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，疑似嗜鉻細胞瘤病患應小心服用 carvedilol。

麻醉和重大手術

病人接受一般手術時須小心，因為 carvedilol 和麻醉劑的併合作用會產生心肌收縮減弱 (negative inotropic) 作用（見 2.4.3 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用）。

過敏性 (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，曾有嚴重過敏反應及正在接受減敏治療的病患，應小心服用 carvedilol。

嚴重皮膚不良反應 (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

曾通報有極少數的病人於 carvedilol 治療期間出現嚴重皮膚不良反應，例如毒性表皮壞死溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 及史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) [見 2.6.2 上市後經驗 (不良作用)]。若病人出現可能是由 carvedilol 所引起的嚴重皮膚不良反應，該病人應永久停用 carvedilol。

乾癆症

病患應再給 β -阻斷劑曾發生過乾癆者，應考慮危險-效益比值後再給予 carvedilol。

與其他藥品的交互作用

Carvedilol 會與其他藥物（例如 digoxin、cyclosporin、rifampicin、麻醉劑、治療心律不整之藥物）產生一些重大的藥動學及藥效學交互作用，相關細節請見 2.4.3 與其他藥品間的交互作用及其他形式的交互作用。

隱形眼鏡

隱形眼鏡配戴者切記可能減少淚液分泌。

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。應逐漸降低（於 2 週的間隔）至停用 carvedilol。

2.4.2 駕駛及機械操作能力

對於病人駕駛或操作機械的能力是否受到影響，沒有執行相關研究。

因為病人個別反應不同（例如暈眩、疲勞），可能降低病人駕駛、操作機器或沒有固定支持時工作 (work without firm support) 的能力。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。

2.4.3 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用

藥動學上的交互作用

Carvedilol 對其他藥物的藥物動力學造成的影響

Carvedilol 是 P-糖蛋白的受質以及抑制劑。因此利用 P-糖蛋白運輸的藥物併用 carvedilol 時，該藥物的生體可用率可能會提高。而且 carvedilol 的生體可用率也會受 P-糖蛋白的誘導劑或抑制劑所影響。

Digoxin：於一些研究中，健康受試者及心衰竭病人曾出現 digoxin 暴露量增加的現象，最多可增加 20%。相較於女性病人，男性病人明顯受到較大的影響。因此，當開始使用 carvedilol，或是調整劑量、中止使用時，建議應監測 digoxin 濃度 [見 2.4.1 一般（警語及注意事項）]。Carvedilol 不會對靜脈注射給予的 digoxin 造成影響。

Ciclosporin 及 tacrolimus：在腎臟移植及心臟移植病人口服 ciclosporin 的兩個研究中顯示，ciclosporin 的

血漿濃度會在開始使用 carvedilol 後提高。研究顯示 carvedilol 會讓口服 ciclosporin 的暴露量提高大約 10-20%。在嘗試維持 ciclosporin 的治療濃度時，平均約需降低 10-20% ciclosporin 的劑量。交互作用機制目前尚不清楚，但可能與 carvedilol 抑制腸道 P 糖蛋白有關。由於 ciclosporin 濃度在個體間的差異性很大，因此建議在開始 carvedilol 的治療後應密切監控 ciclosporin 的濃度，並適當地調整 ciclosporin 的劑量。如果以靜脈注射 ciclosporin，則不預期會與 carvedilol 發生交互作用。此外，有證據顯示 CYP3A4 參與 carvedilol 的代謝。由於 tacrolimus 是 P 糖蛋白和 CYP3A4 的受質，其藥動學也可能會受 carvedilol 這些相互作用機制的影響。

其他藥物與物質對 carvedilol 藥物動力學的影響
CYP2D6 和 CYP2C9 的抑制劑與誘導劑會對 carvedilol 的全身性 (systemic) 及 / 或全身吸收前 (presystemic) 的代謝作用有立體選擇性地影響，導致 R- 與 S-carvedilol 的血漿濃度增加或減少 (見 3.2.3 代謝)。以下列出一些在病人或在健康受試者所觀察到的案例，但並非所有案例皆已涵蓋殆盡。

Amiodarone：一項使用人類肝臟微粒體的活體外研究顯示，amiodarone 及 desethylamiodarone 會抑制 R 及 S-carvedilol 的氧化作用。相較於接受 carvedilol 單一藥物療法的心衰竭病人，同時接受 carvedilol 及 amiodarone 的心衰竭病人，其 R 及 S-carvedilol 的血中波谷濃度顯著增加 2.2 倍。對 S-carvedilol 的作用，歸因於 amiodarone 的代謝物 desethylamiodarone，它是 CYP2C9 的強效抑制劑。若病人同時接受 carvedilol 及 amiodarone 的治療，建議監測其 β 阻斷劑活性，如 ECG 及血壓。

Rifampicin：一個 12 位健康受試者的研究中顯示，同時投予 rifampicin，會降低約 60% 的 carvedilol 暴露量。同時可以觀察到 carvedilol 對收縮壓的效果下降。交互作用機制目前尚不清楚，但可能是因為 rifampicin 會誘導腸道 P 糖蛋白。同時接受 carvedilol 及 rifampicin 的病人應密切監測其 β 阻斷劑的活性；如 ECG 及血壓。

Fluoxetine and Paroxetine：在一個隨機、交叉對照研究中，10 位患有心衰竭的病人併用一種 CYP2D6 的強效抑制劑 fluoxetine，結果產生立體選擇性抑制 carvedilol 的代謝，相較於安慰劑組，R(+) 鏡像異構物平均濃度曲線下面積 (AUC) 增加 77%，S(-) 鏡像異構物之曲線下面積無統計顯著性地增加 35%。然而在各治療組的不良事件、血壓或心跳紀錄上，並無差異。已藉由 12 位健康受試者口服單劑 paroxetine 的試驗，研究單一劑量 paroxetine (CYP2D6 的強效抑制劑) 對 carvedilol 藥物動力學的影響。儘管 R- 和 S-carvedilol 的暴露顯著增加，但在這些健康受試者中未觀察到臨床效果。但合併使用時仍應小心。

酒精：同時飲用酒精會影響 carvedilol 的降壓作用並引起不同的不良反應。飲用酒顯示有急性降壓作用，這可能抑制 carvedilol 引起的血壓降低。由 carvedilol 僅微溶於水而可溶於乙醇，因此酒精的存在會因 carvedilol 溶解度的增加而影響 carvedilol 在腸道中的吸收速率和 / 或程度。此外，carvedilol 顯示被 CYP2E1 部分代謝，CYP2E1 是一種已知可被酒精誘導和抑制的酶。

葡萄柚汁：單次攝取 300 毫升葡萄柚汁與水相比，會導致 carvedilol 的 AUC 增加 1.2 倍。雖然該觀察的臨床意義尚不清楚，但建議病人至少在建立穩定的劑量反應關係之前避免同時攝取葡萄柚汁。

藥學上的交互作用

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。低血糖的徵兆可能被遮蓋或減弱 (尤其是心跳過慢)，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 [見 2.4.1 一般 (警告及注意事項)]。

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。

Digoxin：合併使用 β -阻斷劑與 digoxin 可能導致加成延長房室傳導時間。

Non-dihydropyridines calcium channel blockers, amiodarone 或其他抗心律不整劑：當併用 carvedilol 時會增加房室傳導障礙的風險。當 carvedilol 與 diltiazem 併用時，曾觀察到傳導異常 (極少數伴隨血液動力學不良) 的個案。如同其他具 β -阻斷效果的藥物，如果將

口服方式投予 carvedilol 且與非二氫吡啶類 (non-dihydropyridines) 的鈣離子通道阻斷劑 verapamil 或 diltiazem 類、amiodarone 或者其他治療心律不整之藥物併用時，建議應監測患者的 ECG 及血壓。

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。

鈣離子通道阻斷劑 (見 2.4.1 一般 (警語及注意事項))：當 carvedilol 與 diltiazem 併用時，觀察到有傳導障礙 (罕有血液動態學的不良影響) 的個案。如同其他具有 β -阻斷性質的藥品，若口服 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。

抗高血壓藥物：如同其他具有 β -阻斷性質的藥品，carvedilol 可能加強其他具有抗高血壓作用 (如 α_1 -接受器拮抗劑) 或有低血壓的不良事件等併用藥物的作用。

麻醉劑：因為 carvedilol 和麻醉藥降低心肌收縮 (negative inotropic) 與降血壓的協同作用，建議麻醉中應小心監控生命跡象。

非固醇類抗發炎藥物 (NSAIDs)：同時使用非固醇類抗發炎藥物 (NSAIDs) 以及 β -腎上腺素阻斷劑可能造成血壓升高並使血壓控制變差。

β -促進劑支氣管擴張劑：非心臟選擇性 β -阻斷劑會阻礙 β -促進劑支氣管擴張劑的支氣管擴張作用。建議小心監控病人狀況。

2.5 特殊族群的使用 (依文獻記載)

2.5.1 懷孕

懷孕分級 C

動物研究顯示人類有生殖毒性 (見 3.3 臨床前安全性)。目前不清楚其對人類的潛在風險。

β -阻斷劑減少胎盤灌注 (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。在其產後期間內的新生兒，心臟和肺臟併發症的風險可能會增加。動物研究中無證據顯示 carvedilol 有任何致畸胎作用。

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潛在治療效益大於潛在風險。

2.5.2 授乳

動物研究顯示 carvedilol 和 / 或其代謝物會分泌於大鼠乳汁中。目前尚未確認 carvedilol 會被分泌至人類乳汁中。不過，大多數的 β 阻斷劑會進入人類乳汁中，尤其是親脂性化合物，但乳汁中含量依藥而異。因此不建議於投予 carvedilol 之後哺餵母乳。

2.5.3 小兒使用

Carvedilol 品未核准在兒童中使用。有治癒的上市後觀察數據顯示，兒童使用 carvedilol 的不良反應包含但不限於心衰竭、心律不整、低血壓、頭痛和胃腸道疾病 (如嘔吐和噁心)。但由於案例觀察數量少、報告不完全，導致上市後數據有限、缺乏適當的對照族群以及治療人群的總數未如等原因，無法確定比較小兒與成人病人的不良反應差異特徵，carvedilol 用於兒童和青少年仍有安全疑慮。故不建議兒童和青少年使用 (見 2.2.1 特殊劑量指示)。

2.5.4 老年人使用

一項針對高齡高血壓病人所進行的研究顯示，高齡病人與較年輕病人的不良事件概況沒有差異。另一項納入冠心病高齡病人的研究顯示，所通報之高齡病人不良事件與較年輕病人沒有差異。(見 2.2.1 特殊劑量指示)

2.5.5 腎功能不全

長期接受 carvedilol 治療，仍可維持腎臟血液供應的自動調節，且不會改變腎絲球過濾情形。中度至重度腎功能不全的病人，不須改變 carvedilol 的建議劑量 (見 2.2.1 特殊劑量指示)。

2.5.6 肝功能不全

Carvedilol 禁止使用於具肝功能不全臨床表徵的病人 (見 2.3 禁忌)。一項針對肝硬化病人的藥物動力學研究顯示相對於健康受試者，肝功能不全病人的 carvedilol 暴露量 (AUC) 增加了 6.8 倍。

2.6 不良反應 (依文獻記載)

2.6.1 臨床試驗

藥物不良反應 (ADRs) 係根據 MedDRA 器官系統分類 (MedDRA system organ class) 及 CIOMS 發生頻率 (CIOMS frequency category) 表列：

極常見	≥1/10
常見	≥1/100, <1/10
不常見	≥1/1,000, <1/100
罕見	≥1/10,000, <1/1,000
極罕見	<1/10,000

下方表 1 整理了 carvedilol 用於樞紐臨床試驗時曾通報的不良反應，這些臨床試驗所針對的適應症為：慢性心衰竭、急性心肌梗塞後出現左心室功能不全、高血壓以及對冠心病的長期處置。

表 1 臨床試驗中發生的藥物不良反應

系統器官分類	不良反應	發生頻率
血液和淋巴系統的異常	貧血	常見
	血小板減少症	罕見
	白血球減少症	極罕見
心臟方面異常	心衰竭	極常見
	心跳過慢	常見
	高血容積症(體液過多)	常見
	房室傳導阻斷	不常見
	心絞痛	不常見
眼睛視力方面異常	視力受損	常見
	淚液減少(乾眼症)	常見
	眼睛刺激	常見
胃腸消化系統異常	噁心	常見
	腹瀉	常見
	嘔吐	常見
	消化不良	常見
	腹痛	常見
	便秘	不常見
	口乾	罕見
全身性障礙和投藥部位狀況	無力(疲憊)	極常見
	水腫	常見
	疼痛	常見
肝膽系統異常	丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺(AST)及γ-麩胺醯轉移(GGT)增加	極罕見
免疫系統異常	過敏(過敏反應)	極罕見
感染和寄生蟲感染	肺炎	常見
	支氣管炎	常見
	上呼吸道感染	常見
	泌尿道感染	常見
代謝及營養方面異常	體重增加	常見
	高膽固醇血症	常見
	既有糖尿病之病人出現血糖控制不良(高血糖、低血糖)	常見
肌肉骨骼及結締組織方面異常	四肢疼痛	常見
神經系統異常	暈眩	極常見
	頭痛	極常見
	昏厥、昏厥前期(presyncope)	常見
	感覺異常	不常見
精神方面異常	憂鬱、情緒低落	常見
	睡眠障礙	不常見
腎臟和泌尿系統的異常	腎衰竭及腎功能異常，發生於瀰漫性血管疾病及/或潛在性腎功能不全的病人	常見
	排尿異常	罕見
生殖系統和乳房異常	勃起障礙	不常見
呼吸道、胸部和縱膈異常	呼吸困難	常見
	肺水腫	常見
	氣喘，發生於容易氣喘的病人	常見
	鼻塞	罕見

皮膚和皮下組織異常	皮膚反應（例如過敏性發疹、皮膚炎、蕁麻疹、搔癢、乾癬及類扁平苔癬的皮膚病灶）禿髮（alopecia）	不常見
血管異常	低血壓	極常見
	姿勢性低血壓	常見
	周邊循環障礙（四肢冰冷、周邊血管疾病、間歇性跛行及雷諾氏現象惡化）	常見
	高血壓	常見

部分不良反應的相關說明

除暈眩、視覺異常及心跳過慢之外，不良反應的發生頻率沒有劑量依存性。暈眩、昏厥、頭痛及無力通常都屬輕微程度，且較常發生於剛開始治療時。

鬱血性心衰竭的病人於 carvedilol 劑量調升期間，可能會出現心衰竭及體液滯留惡化的情形（見 2.4 警語及注意事項）。

病人以 carvedilol 治療慢性心衰竭併有低血壓、缺血性心臟病以及瀰漫性血管疾病及 / 或潛在性腎功能不全的病人，曾觀察到可逆性腎功能惡化的現象（見 2.4 警語及注意事項）。

2.6.2 上市後經驗

Carvedilol 曾在上市後使用發現下列不良事件。由於無法確認這些已通報事件的病人族群規模，因此無法準確估算其發生率及 / 或建立其與藥物暴露量的因果關係。

代謝與營養異常

由於 β- 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血糖的反調節。

皮膚與皮下組織異常

禿髮症。

嚴重皮膚不良反應 [毒性表皮壞死溶解症 (TEN)、史蒂文生氏－強生症候群 (SJS)（見 2.4 警語及注意事項）]

腎臟與泌尿道異常

曾有婦女泌尿失禁並在藥品停用後恢復的個案報告。

精神方面疾病

幻覺

2.7 過量（依文獻記載）

過量的症狀和徵兆

劑量過量時，可能有嚴重低血壓、心跳過慢、心臟衰竭、心因性休克和心臟停止。也可能有呼吸問題、支氣管痙攣、嘔吐、意識混亂和全身性痙攣發作。

過量的治療

除了一般處理的步驟，必須監視並修正生命跡象參數，如需要應加強看護。可以使用下列支持性療法：

病人須臥臥。

Atopine : 靜脈注射 0.5 至 2 毫克（為了嚴重心跳過慢）。

Glucagon : 開始靜脈注射 1 至 10 毫克，之後長時間輸注 2 至 5 毫克 / 小時（為了支持心血管功能）。

根據體重和效果給予擬交感神經興奮劑: dobutamine、isoprenaline、orcprenaline 或 adrenaline。如需要正向收縮性作用，應考慮給予 phosphodiesterase(PDE) 抑制劑如 milrinone。

如中毒的現象是由周邊血管擴張所呈現，應給予 norfenephrine 或 noradrenaline 且持續監視其循環情形。

若是藥物抵抗性的心跳過慢，應開始心律調節器的療法。

支氣管痙攣的治療

治療支氣管痙攣時，應給予 β- 擬交感神經興奮劑（於噴霧劑或靜脈注射）或 aminophylline 靜脈注射。

痙攣發作的治療

在痙攣發作時，建議緩慢靜脈注射 diazepam 或 clonazepam。

重要備忘錄

若重度中毒時發生休克，因預期 carvedilol 的排除半衰期延長且從深部組織釋出的 carvedilol 會再分佈，必須持續足夠長時間的支持性療法。支持性 / 解毒治療的時間依過量的嚴重程度定。因此應持續支持性療法直到病人狀況穩定。

3. 藥理特性及療效（依文獻記載）

3.1 藥效學特性

藥物治療組：Alpha(α)和Beta(β)腎上腺素能受器阻斷劑，ATC 代碼：C07AG02

3.1.1 作用機轉

Carvedilol 是兩種鏡像異構物（R- 和 S-carvedilol）的外消旋混合物，是一種多效 α- 和 β- 腎上腺素受器阻滯劑。β- 腎上腺素接受器阻斷性質與 S(-) 鏡像異構物有關且是非選擇性地作用在 β₁- 和 β₂- 腎上腺素接受器，而兩種鏡像異構物對 α₁- 腎上腺素受體具有相同的阻斷特性。在較高濃度下，carvedilol 還具有弱至中度的鈣通道阻斷活性。Carvedilol 沒有內生性擬交感活性（intrinsic sympathomimetic activity）並（如同 propanolol）具有穩定細胞膜的性質。

3.1.2 藥效學作用

除了因 β- 腎上腺素受體阻滯而引起的心血管作用外，Carvedilol 經由選擇性阻斷 α₁- 腎上腺素接受器來減低周邊血管阻力。此外，其鈣通道阻滯活性可能會增加特定血管床（例如皮膚循環）中的血流量。Carvedilol 透過 β- 阻斷作用來抑制腎素- 血管緊縮素- 醛類脂醇系統（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 減弱由 phenylephrine（α₁- 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 也具有保護器官的作用，部分可能是由於其腎上腺素受體阻滯作用以外的其他特性所致。Carvedilol 具有與兩種鏡像異構物相關的有效抗氧化性能，並且是活性氧化基的清除劑。

Carvedilol 對血脂沒有不良作用，可維持正常的高密度脂蛋白和低密度脂蛋白比例（HDL/LDL）。

3.1.3 臨床 / 療效研究

Carvedilol 的臨床研究顯示下列結果：

高血壓

Carvedilol 利用合併 β 阻斷和 α₁ 調控血管擴張的作用，降低高血壓病人的血壓。與純粹 β- 阻斷劑不同，其所造成的血壓降低並無伴隨周邊阻力的增加。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 顯示可維持心輸出量和減低總周邊阻力。血液供應到其他不同的器官和血管床（vascular bed）包括腎臟、骨骼肌、前臂、腿、皮膚、腦部或頸動脈並不受 carvedilol 的不良影響。四肢冰冷和身體活動時易疲倦的發生率降低。在幾個雙盲的對照性臨床試驗中顯示 carvedilol 對高血壓有長期作用。

高血壓病人併有腎功能不全 (Renal impairment)

已有數個開放性研究顯示，carvedilol 可有效治療腎性高血壓病人。同樣可有效治療慢性腎衰竭的病人或是接受血液透析或腎臟移植後的病人。Carvedilol 可使病人的血壓逐漸降低（無論於透析日或非透析日），且血壓降低的效果相當於正常腎功能病人身上所見到的效果。利用比較性試驗的血液透析病人結果作為基礎，推論出 carvedilol 的療效優於鈣離子通道阻斷劑，且有更好的耐受性。

慢性心臟衰竭

對於缺血性或非缺血性慢性心衰竭病人，carvedilol 可明顯降低死亡率和住院率，並且可以改善病人的症狀和左心室功能。Carvedilol 的作用與劑量是相關的。

慢性心臟衰竭病人併有腎功能不全 (Renal impairment)

一項分析來自兩個安慰劑對照臨床試驗的統合分析（Meta-Analysis），分析了大量（> 4000 位）病人數據，其中，輕至中度慢性腎臟疾病人者佔 60.8%，其結果支持以 carvedilol 治療左心室功能不全的病人（有或無症狀性心衰竭），可降低各類原因總死亡率以及心衰竭相關事件。

3.2 藥物動力學特性（依文獻記載）

3.2.1 吸收

健康受試者口服 25 mg carvedilol 的膠囊，可快速於大約 1.5 小時（t_{max}）後，達到 21 μ g/L 的血中最高濃度（C_{max}）。C_{max} 值與劑量呈線性關係。健康男性受試者口服 carvedilol 後，carvedilol 會大量進行首渡代謝，使絕對生體可用率約為 25%。

Carvedilol 是消旋混合物，其中 S-(-)- 鏡像異構物的代謝速度大於 R-(+)- 鏡像異構物，使 S-(-)- 鏡像異構物的絕對生體可用率為 15%，R-(+)- 鏡像異構物則為 31%。

R-carvedilol 的最大血漿濃度約較 S-carvedilol 高出 2 倍。

體外研究顯示，carvedilol 是輸出轉運蛋白 P 醣蛋白的受質之一。也曾藉由健康受試者所進行的體內試驗，確認 P 醣蛋白如何影響 carvedilol 在體內的藥動特性。

3.2.2 分佈

Carvedilol 是高度親脂性化合物，約 95% 會與血漿蛋白質結合。分佈體積介於 1.5 至 2 公升 / 公斤。

3.2.3 代謝

在人體中，carvedilol 在肝臟藉由氧化與結合廣泛地被代謝成多種代謝物，其主要排除於膽汁中。在動物中已顯示原藥（parent substance）有腸肝循環現象。

於 phenol 環去甲基和經基化作用後，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，這 3 個活性代謝物表現較弱的血管擴張作用。在人體，這 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，其效力比 carvedilol 大 30-80 倍。

於人體上所進行的藥物動力學研究顯示，carvedilol 的氧化代謝具有立體選擇性。一項體外研究的結果顯示，多種細胞色素 P450 異構酶可能涉及 carvedilol 的氧化及經基化過程，包括 CYP2D6、CYP3A4、CYP2E1、CYP2C9 以及 CYP1A2。

於健康自願者及病人身上所進行的研究顯示，R 型鏡像異構物主要由 CYP2D6 代謝，而 S 型鏡像異構物主要由 CYP2D6 及 CYP2C9 代謝。

基因多型性 (Genetic polymorphism)

人類受試者進行的臨床藥物動力學研究結果顯示，在 R 及 S-carvedilol 的代謝中扮演著主要角色的是 CYP2D6。因此使 R 及 S-carvedilol 在 CYP2D6 慢速代謝者血漿內的濃度較高。另於群體藥物動力學研究中，也確認了 CYP2D6 基因型對於 R 及 S-carvedilol 藥物動力學的重要性，不過其他的研究並未證實這項觀察結果。根據推論，CYP2D6 的基因多型性可能僅有有限的臨床意義。此研究顯示 CYP2D6 多型性導致的藥物動力學特徵差異在健康自願者的藥效反應中無顯著影響，且在心衰竭病人中，CYP2D6 基因型或表現型與 carvedilol 的劑量或藥物不良反應率之間沒有關聯。

3.2.4 排除

口服單劑 50 mg carvedilol 之後，11 天之內約有 60% 的 carvedilol 主要以代謝物的形式經由糞便排除。口服單劑 carvedilol 之後，僅約 16% 的藥物會以 carvedilol 或其代謝物的形式進入尿液中。尿液中未經代謝的藥物含量低於 2%。健康自願者接受靜脈輸注 12.5mg carvedilol 後，carvedilol 的血漿廓清率達到約 600mL/min，排除半衰期約為 2.5 小時。於相同個體觀察到 50mg 膠囊的排除半衰期為 6.5 小時。口服 carvedilol 之後，S-carvedilol 的全身廓清率約為 R-carvedilol 的 2 倍。

3.2.5 藥物動力學 / 藥效學關係

發現通過放射受體測定法檢查的 carvedilol 的腎上腺素能受體結合及其鏡像異構體動力學與劑量成正比，通過測功心率增加所測量的治療反應與對數轉化劑量，對數轉化濃度之間的總體平穩線性關係 S- 鏡像異構物和 β₁- 腎上腺素受體佔據。其他 β- 阻斷劑相似，在藥物暴露與藥效作用之間存在著暫時的脫節，因在最大血漿濃度出現之後心律與血壓才會達到最大作用。有發現不同 CYP2D6 基因型引起的代謝差異而導致顯著的藥動差異，但對心律、血壓或不良反應沒有影響，這可能是由於活性代謝物的補償和整體濃度效應關係所致。總而言之，如本章節所提到，carvedilol 的劑量效應及動力關係是由鏡像異構物之動力學、蛋白質結合和活性代謝物之參與之間複雜的相互作用來決定的。

3.2.6 特殊族群之藥物動力學

腎功能不全

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顯著的改變。在腎功能不足的病人中，未變化藥物的腎排泄降低；然而藥動學參數的改變是不大的。Carvedilol 可能因為與血漿蛋白質高度結合性質之故，不會穿過透析膜，所以在透析時並不會被排除。

肝功能不全

見 2.3 禁忌及 2.5.6 特殊族群的使用 / 肝功能不全。

心衰竭

在一個 24 位日本人，心衰竭病人的研究中，R- 與 S-carvedilol 的廓清率顯著低於之前於健康受試者的估計。此結果顯示 R- 與 S-carvedilol 的藥物動力學會受心衰竭而顯著改變。

老年人

年齡對高血壓病人的 carvedilol 藥動學的影響並無統計意義。

孩童

兒科研究顯示，經體重校正後，兒童的廓清率顯著高於成人。

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影響。在有胰島素敏感性受損（X 症候群）但無糖尿病的高血壓病人，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。

3.3 臨床前安全性（依文獻記載）

3.3.1 致癌性

在大鼠和小鼠進行的致癌研究中，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。

3.3.2 致突變性

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。

3.3.3 生育力受損

給予成年雌性大鼠會造成毒性的 carvedilol 劑量 (≥200 毫克 / 公斤，≥100 倍 MRHD) 會導致生育力受損（配對不易、黃體和著床數較少）。

3.3.4 致畸胎性

在動物研究中，並無證據顯示 carvedilol 具致畸胎性。劑量大於 60 毫克 / 公斤 (>30 倍 MRHD) 會導致後代的身體發育和成長延遲。在大鼠和兔子分別給予劑量 200 毫克 / 公斤和 75 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。

4.藥劑特性

4.1 貯存

本品應貯存於 25℃ 下及兒童伸手不及之處。

4.2 使用、操作及處置之特殊指示

未使用 / 過期藥品的處理

藥物排放至環境中須減到最小量。藥物不可經由廢棄水處理且避免以家庭廢棄物處理。若有話，使用回收系統進行回收。

4.3 包裝

4~1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699

衛署藥製字第

G-8505 號
046699