



【成分】
每錠中含：Carvedilol.....6.25mg
【賦形劑】
Lactose、Microcrystalline Cellulose、Polyvinylpyrrolidone、Iron (III) Oxide、Yellow、Crospovidone、Magnesium Stearate。
【性質和效果】**依文獻記載**
作用機轉

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S(-)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對脂肪的分佈沒有不良作用，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
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 ，調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量和交感神經的過度活動力。其亦降低心肌的前負載量(肺動脈壓和肺微血管的楔壓wedge pressure)和後負載量(總周邊阻力)。



2153173

HCT6-003
衛署藥製字第048168號

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。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。在兔子和大鼠於各別劑量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%。

分佈
Carvedilol是高度親脂性化合物，大約98%至99%會與血漿蛋白質結合。分佈體積約為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
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。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果。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 A₁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】

鬱血性心臟衰竭
說明
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 and 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。

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大於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。本藥須由醫師處方使用。

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】

Carvedilol禁用於下列病患：
—對Carvedilol或此藥物的任何成分過敏
—不穩定/decompensated心臟衰竭
—臨床明顯肝功能障礙
如同其他 β -阻斷劑，Carvedilol禁用於下列病患：
—二級和三級之房室傳導阻斷(除了放置永久性心律調整器)
—嚴重心跳過慢(bradycardia)(<50 bpm)
—病態性實房症候群(包括實房傳導阻斷)
—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

【警語和注意事項】

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配醣體時應小心，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<100 mmHg)、缺血性心臟病和彌漫性血管疾病，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
有支氣管痙攣的慢性阻塞性肺病(COPD)但未服用過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造成呼吸窘迫。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，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。

