

0111-DILA-01	
達利全[®]錠	6.25毫克/25毫克
Dilatrend[®]	6.25 mg/25 mg
Carvedilol	

1. 說明

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

1.3 使用途徑

口服

以足夠的水吞服錠劑。

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。

每顆25毫克錠劑含25毫克carvedilol。

2. 臨床特性

2.1 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digitalis、hydralazine或nitrate治療的病患上。

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患，且於增加劑量期間，醫師必須小心監視病患。

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，應先固定這些藥物的劑量。

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，醫師應評估病患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禁用於臨床上明顯肝功能受損的病人（見2.3禁忌）。

老年人

沒有證據證實須作劑量上的調整。

2.3 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／代償機能減退之心臟衰竭

- 臨床上明顯肝功能受損

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 警告及注意事項

2.4.1 一般

慢性鬱血性心臟衰竭

鬱血性心臟衰竭病患在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，直到臨床症狀恢復穩定為止，才可增加carvedilol的劑量。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。（見2.4.3與其他藥品間의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。（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）。

糖尿病

糖尿病病人服用carvedilol時應小心，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。（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）。

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-阻斷劑會引起或加重動脈功能不全症狀。

雷諾瓦現象（Raynaud’s phenomenon）

在病人遭受周邊循環異常（例如：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。

麻醉和重大手術

病人接受一般手術時須小心，因為carvedilol和麻醉劑的偕同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）。

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。

過敏症（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仍在接受減敏治療的病患，應小心服用carvedilol。

乾癱症

病患服用β-阻斷劑曾發生過乾癱者，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。（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）。

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。

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（以大於2週的間隔）至停用carvedilol。

駕駛的適當性

見2.4.2駕駛及機械操作能力。

2.4.2 駕駛及機械操作能力

沒有研究carvedilol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（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是P-糖蛋白的基質以及抑制劑。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物所影響。

CYP2D6和CYP2C9的抑制劑與誘導物會有立體異構選擇性的影響carvedilol的全身性（systemic）及／或全身吸收前（presystemic）的代謝作用，導致R-與S-carvedilol的血漿濃度增加或減少（見3.2.3節 代謝）。以下列出一些在病患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。

Digoxin：當同時給予carvedilol和digoxin時，digoxin濃度約增加15%。開始使用、調整劑量或停藥時，建議增加監測digoxin濃度的次數。（見2.4.1一般（警告及注意事項））

Cyclosporin：在腎臟移植及心臟移植病患口服cyclosporin的兩個研究中顯示，cyclosporin的血漿濃度會在開始使用carvedilol後提高。研究顯示carvedilol會透過抑制腸內P-糖蛋白的活性進而提高口服cyclosporin的吸收。在嘗試維持cyclosporin的治療濃度時，平均約需降低10-20% cyclosporin的劑量。由於cyclosporin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cyclosporin的濃度，並適當地調整cyclosporin的劑量。無預期carvedilol與靜脈注射cyclosporin有交互作用。

Rifampicin：一個12位健康受試者的研究中顯示，投與rifampicin很可能會誘導P-糖蛋白而導致carvedilol的腸道吸收降低，因而降低carvedilol的血漿濃度

約70%，並且降低抗高血壓效果。

Amiodarone：在患有心衰竭的病患，amiodarone可能會抑制CYP2C9而降低S-carvedilol的清除率。R-carvedilol的平均血漿濃度不受影響。結果由於S-carvedilol血漿濃度升高而可能有增加β-阻斷的危險。

Fluoxetine：在一個隨機、交叉對照試驗中，10位患有心衰竭的病患併用一種CYP2D6的強效抑制劑fluoxetine，結果產生立體異構選擇性抑制carvedilol的代謝而增加R（+）鏡像異構物平均濃度曲線下面積（AUC）約77%。然而在各治療組的不良事件，血壓或心跳紀錄上，並無差異。

藥效學上的交互作用

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。（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（見2.4.1一般（警告與注意事項））。

Verapamil、diltiazem、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危險性（見2.4.1一般（警語及注意事項））。

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α₁-接受器拮抗劑）或有低血壓的不良事件併用藥物的作用。

麻醉劑：因為carvedilol和麻醉藥的偕同作用會降低心肌收縮（negative inotropic）與降血壓的作用，建議麻醉中應小心監控生命跡象。（見2.4.1一般（警告及注意事項））。

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。建議小心監控病患狀況。（見2.4.1一般（警語及注意事項））

2.5 特殊族群的使用

2.5.1 懷孕

懷孕分級C

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。在產後期間內的新生兒，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。

2.5.2 授乳

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。

2.6 不良反應

2.6.1 臨床試驗

不良事件（AE）發生頻率

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

除了暈眩、視力異常和心跳過慢外，不良經驗的發生頻率與劑量無關。

治療慢性心臟衰竭時的不佳作用

