

就急性心肌梗塞後出現左心室功能不全的患者而言，無論是安慰劑組 (14.5%) 或接受 carvedilol (15.4%) 治療，心衰竭均是極常被通報的不良事件。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患者，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患者族群規模，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。

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：

病人須仰臥。

Atropine：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、orciprenaline 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

3.1.1 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 α1、β1 和 β2- 腎上腺素接受器阻斷性質。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。

在 carvedilol 長期治療病人的臨床研究中，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 β1- 和 β2- 腎上腺素接受器且與 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 propanolol) 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 α1- 腎上腺素接受器來減低周邊血管阻力。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 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)。

3.1.2 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總周邊阻力的增加。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。

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患者。同樣可有效治療慢性腎衰竭的患者或是接受血液透析或腎臟移植後的患者。Carvedilol 可使患者的血壓逐漸降低 (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患者身上所見到的效果。利用比較性試驗的血液透析患者結果作為基礎，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。

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)。

慢性心臟衰竭

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

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患者佔 60.8%，其結果支持以 carvedilol 治療左心室功能不全的患者 (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

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 (tmax) 後，達到 21 mg/L 的血中最高濃度 (Cmax)。Cmax 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 糖蛋白的受質之一。也曾藉由健康受試者所進行的體內試驗，確認 P 糖蛋白如何影響 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 環去甲基和羥基化作用後，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 可能涉及 carvedilol 的氧化及羥基化過程，包括 CYP2D6、CYP3A4、CYP2E1、CYP2C9 以及 CYP1A2。

於健康自願者及患者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。

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 12.5 mg carvedilol 後，carvedilol 的血漿廓清率達到約 600 mL/min，排除半衰期約為 2.5 小時。於相同個體觀察到 50 mg 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 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，心衰竭病患的研究中，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 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

3.3.1 致痛性

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、黃體和著末數較少)。

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 儲存

本品應儲存於 25°C 下及兒童伸手不及之處。

4.2 包裝

2~1000 錠 塑膠瓶裝、鋁箔盒裝

衛署藥製字第 G-8342 號
046404

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303新竹縣湖口鄉光復北路21巷4號

製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠

製造廠址：303新竹縣湖口鄉工業一路6號