

1216-DIL-01 <div>達利全[®]錠</div> <div>Dilatrend[®]</div>	
	
	
<div><div></div><div>Carvedilol</div><div>本藥須由醫師處方使用</div></div>	<div><div></div><div>衛署藥輸字第022071號</div><div>衛署藥輸字第020452號</div></div>
	

<div> <div><div>1. 說明</div></div> <ul style="list-style-type: none">1.1 治療/藥理分類 <div>Alpha (α) 和beta (β) 腎上腺素接受器阻斷劑</div> <div>ATC code: C07AG02</div> </div>

<div> <div><div>1.2 劑型</div></div> <ul style="list-style-type: none">錠劑 </div>
--

<div> <div><div>1.3 使用途徑</div></div> <ul style="list-style-type: none">口服 </div>
--

<div> <div><div>1.4 無菌/放射活性</div></div> <ul style="list-style-type: none">不適用 </div>
--

<div> <div><div>1.5 含量及組成</div></div> <ul style="list-style-type: none">主成分: Carvedilol <div><i>錠劑</i></div> <div>每顆 6.25毫克錠劑含6.25毫克carvedilol。</div> </div>	
<div> <div><div>賦形劑</div></div> <ul style="list-style-type: none">Lactose monohydrate, Sucrose, Povidone K25, Crospovidone type A, Silica (colloidal anhydrous), Magnesium stearate, Yellow iron oxide </div>	
<div> <div><div>每顆 25毫克錠劑含25毫克carvedilol。</div></div> <ul style="list-style-type: none">賦形劑：Lactose monohydrate, Sucrose, Povidone K25, Crospovidone type A, Silica (colloidal anhydrous), Magnesium stearate </div>	

<div> <div><div>2. 臨床特性</div></div> <ul style="list-style-type: none">2.1 適應症 <div>6.25毫克：鬱血性心臟衰竭</div> <div>25毫克：高血壓、鬱血性心臟衰竭</div> </div>	
<div> <div><div>說明</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>高血壓</i> </div>	
<div> <div><div>Carvedilol主要用於治療本態性高血壓。</div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div><i>有症狀之慢性心臟衰竭的治療</i></div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"> </div>	

<div> <div><div>2.2 用法用量</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>給藥方式</i> </div>	
<div> <div><div>以足夠的水吞服錠劑。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>治療的期間</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>本態性高血壓</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>有症狀、穩定、慢性心臟衰竭</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div>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，可按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。</div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"> </div>	

<div> <div><div>2.2.1 特殊劑量指示</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>腎功能不全</i> </div>	
<div> <div><div>由各種腎受損程度(包括腎衰竭)病人的藥動學資料(見3.2.5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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>肝功能不全</i> </div>	
<div> <div><div>Carvedilol禁用於臨床上明顯肝功能受損的病人(見2.3禁忌)。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>老年人</i> </div>	
<div> <div><div>沒有證據證實須作劑量上的調整。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>孩童</i> </div>	
<div> <div><div>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3.2.5特殊族群之藥物動力學)。</div></div> <ul style="list-style-type: none"> </div>	

<div> <div><div>2.3 禁忌</div></div> <ul style="list-style-type: none">Carvedilol禁用於下列病患： <ul style="list-style-type: none">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 </div>	
<div> <div><div>如同其他β-阻斷劑，carvedilol禁用於下列病患：</div></div> <ul style="list-style-type: none">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 </div>	
<div> <div><div>2.4 警語及注意事項</div></div> <ul style="list-style-type: none">2.4.1 一般性 <ul style="list-style-type: none"><i>慢性鬱血性心臟衰竭</i> </div>	
<div> <div><div><i>鬱血性心臟衰竭</i>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)</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>鬱血性心臟衰竭時的腎功能</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>心跳過慢</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>變異型心絞痛 (Prinzmetal's variant angina)</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>慢性阻塞性肺病</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div><i>糖尿病</i></div></div> <ul style="list-style-type: none">糖尿病病人服用carvedilol時應小心，因為這可能與血糖控制變差有關，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患，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患者血糖。(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) </div>	
<div> <div><div><i>周邊血管疾病與雷諾瓦現象(Raynaud's phenomenon)</i></div></div> <ul style="list-style-type: none">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-阻斷劑會引起或加重動脈功能不全症狀。 </div>	
<div> <div><div><i>甲狀腺毒症</i></div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div><i>嗜鉻細胞瘤</i></div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div><i>麻醉和重大手術</i></div></div> <ul style="list-style-type: none">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) </div>	
<div> <div><div><i>過敏症 (Hypersensitivity)</i></div></div> <ul style="list-style-type: none"> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>嚴重皮膚不良反應 (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)</i> </div>	
<div> <div><div>曾通報有極少數的患者於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)]。若患者出現可能是由carvedilol所引起的嚴重皮膚不良反應，該患者應永久停用carvedilol。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>乾癬症</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>與其他藥品的交互作用</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>隱形眼鏡</i> </div>	
<div> <div><div>隱形眼鏡配戴者切記可能減少淚液分泌。</div></div> <ul style="list-style-type: none"><i>戒斷症候群</i> </div>	
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"> </div>	
<div> <div><div>2.4.2 駕駛及機械操作能力</div></div> <ul style="list-style-type: none">對於病人駕駛及操作機械的能力是否受到影響，沒有執行相關研究。 </div>	
<div> <div><div>因為病患個別反應不同(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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"> </div>	

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-醣蛋白的受質以及抑制劑。因此利用P-醣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-醣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患者會出現digoxin暴露量增加的現象，最多可增加20%。相較於女性患者，男性患者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不會對靜脈注射投予的digoxin造成影響。

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會讓口服cyclosporin的暴露量提高大約10-20%。在嘗試維持cyclosporin的治療濃度時，平均約需降低10-20% cyclosporin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醣蛋白有關。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。如果以靜脈注射cyclosporin，則不預期會與carvedilol發生交互作用。

其他藥物對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。

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患者，同時接受carvedilol及amiodarone的心衰竭患者，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。若患者同時接受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醣蛋白。同時接受carvedilol及rifampicin的患者，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位患有心衰竭的病患併用一種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。這些健康受試者的R及S-carvedilol暴露量分別明顯增加2.5倍與1.9倍，雖然未觀察到任何臨床效應，但合併使用時仍應小心。

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(警語及注意事項))

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/或重度心跳過慢的徵兆。

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

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，會觀察到傳導異常(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，如果將以口服方式投予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α₁-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。

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。

<div> <div><div>2.5 特殊族群的使用</div></div> <ul style="list-style-type: none">2.5.1 懷孕 <ul style="list-style-type: none">懷孕分級C </div>	
<div> <div><div>動物研究顯示具有生殖毒性(見3.3臨床前安全性)。目前不清楚其對人類的潛在風險。</div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div>孕婦服用carvedilol尚無足夠的臨床經驗。</div></div> <ul style="list-style-type: none">Carvedilol不應在懷孕期間使用除非潛在治療效益大於潛在風險。 </div>	
<div> <div><div>2.5.2 授乳</div></div> <ul style="list-style-type: none">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。 </div>	
<div> <div><div>2.5.3 小兒使用</div></div> <ul style="list-style-type: none">見2.2.1特殊劑量指示。 </div>	
<div> <div><div>2.5.4 老年人使用</div></div> <ul style="list-style-type: none">一項針對高齡高血壓患者所進行的研究顯示，高齡患者與較年輕患者的不良事件概況沒有差異。另一項納入冠心病高齡患者的研究顯示，所通報之高齡患者不良事件與較年輕患者沒有差異。(見2.2.1特殊劑量指示) </div>	
<div> <div><div>2.5.5 腎功能不全</div></div> <ul style="list-style-type: none">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患者，不須改變carvedilol的建議劑量(見2.2.1特殊劑量指示)。 </div>	
<div> <div><div>2.5.6 肝功能不全</div></div> <ul style="list-style-type: none">Carvedilol禁止使用於具肝功能不全臨床表徵的患者(見2.3禁忌)。一項針對肝硬化患者的藥物動力學研究顯示，相較於健康受試者，肝功能不全患者的carvedilol暴露量(AUC)增加了6.8倍。 </div>	

<div> <div><div>2.6 不良作用</div></div> <ul style="list-style-type: none">2.6.1 臨床試驗 </div>		
<div> <div><div>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發生率category)表列:</div></div> <ul style="list-style-type: none">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 </div>		
<div> <div><div>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。</div></div> <ul style="list-style-type: none"> </div>		
<div> <div><div>表1 臨床試驗中發生的藥物不良反應</div></div> <ul style="list-style-type: none"> </div>		
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 <p>血小板減少症</p> <p>白血球減少症</p>	常見 <p>罕見</p> <p>極罕見</p>
心臟方面異常	心衰竭 <p>心跳過慢</p> <p>高血容積症(Hypervolemia)</p>	極常見 <p>常見</p> <p>常見</p>
	體液過多 <p>房室傳導阻斷</p> <p>心絞痛</p>	常見 <p>不常見</p> <p>不常見</p>
眼睛視力方面異常	視力受損 <p>淚液減少(乾眼症)</p> <p>眼睛刺激</p>	常見 <p>常見</p> <p>常見</p>
胃腸消化系統異常	噁心 <p>腹瀉</p> <p>嘔吐</p> <p>消化不良</p> <p>腹痛</p> <p>便秘</p> <p>口乾</p>	常見 <p>常見</p> <p>常見</p> <p>常見</p> <p>常見</p> <p>不常見</p> <p>罕見</p>
全身性障礙和投藥部位狀況	無力(疲憊) <p>水腫</p> <p>疼痛</p>	極常見 <p>常見</p> <p>常見</p>
肝膽系統異常	丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 及γ麩胺醯轉移酶 (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 <p>支氣管炎</p> <p>上呼吸道感染</p> <p>泌尿道感染</p>	常見 <p>常見</p> <p>常見</p> <p>常見</p>
代謝及營養方面異常	體重增加 <p>高膽固醇血症</p> <p>既有糖尿病之患者出現血糖控制不良(高血糖、低血糖)</p>	常見 <p>常見</p> <p>常見</p>
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 <p>頭痛</p> <p>昏厥、昏厥前期 (presyncope)</p>	極常見 <p>極常見</p> <p>常見</p>
	感覺異常	不常見
精神方面異常	憂鬱、情緒低落 <p>睡眠障礙</p>	常見 <p>不常見</p>
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患者	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，發生於容易氣喘的患者	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、瘙癢、乾癬及類扁平苔癬的皮膚病灶)	不常見
	禿髮(alopecia)	
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。鬱血性心衰竭的患者於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)。

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

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

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 (t_{max})後，達到21 mg/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異構酶可能涉及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的廓清率顯著低於於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

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 儲存

超過包裝上所標示的使用期限(EXP)之後，請勿使用。

請勿儲存於超過30°C的環境下。儲存於原包裝內(對光敏感)。

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。若有的話，使用回收系統進行回收。

4.2 包裝

達利全錠6.25毫克 4-1000錠盒裝

達利全錠25毫克 2-1000錠盒裝

放置於孩童無法取得之處。

本藥須由醫師處方使用

2018年1月

CDS 6.0

04.14-DIL-3B01

達利全錠6.25毫克

衛署藥輸字第022071號

本藥須由醫師處方使用

裕利股份有限公司

台北市松山區南京東路四段126號10樓，10樓之1-3

製造廠廠名：Delpharm Milano S.r.l.

製造廠廠址：Via Carnevale 1, 20090 Segrate (MI) Italy

達利全錠25毫克

衛署藥輸字第020452號

本藥須由醫師處方使用

裕利股份有限公司

台北市松山區南京東路四段126號10樓，10樓之1-3

製造廠廠名：Delpharm Milano S.r.l.

製造廠廠址：Via Carnevale 1, 20090 Segrate (MI) Italy

藥 商：裕利股份有限公司

地 址：台北市松山區南京東路四段126號10樓，10樓之1-3