對懷孕婦女目前並沒有適當且對照良好的實驗。有報告指出使用高劑量(400-800mg/day) fluconazole三個月或三個月以上以治療coccidioidomycosis感染的女性，產下多重性先天異常的嬰兒。Fluconazole的使用與這些事件之間的關係未明。僅在動物實驗，服用高劑量而產生母體毒性時會出現胎兒的副作用之報告。在5或10 mg/kg的劑量下對胎兒沒有影響，在25和50 mg/kg和更高的劑量下觀察到會增加胎兒的結構上變異(多餘的肋骨、腎盂膨脹)及成骨作用延遲。在80mg/kg (約爲人類建議劑量的20-60倍)到320mg/kg的劑量範圍內，會增加大鼠的胚胎致死率及胎兒畸形(包括波浪型的肋骨、唇顎裂和不正常的顱面成骨)。這些影響與大鼠實驗裡抑制雌激素合成作用一致，且可能是目前已知的在懷孕期、器官形成期及分娩時雌激素較低的結果。
有少數已發表的病例報告指出，在大部份或整個第一孕期期間使用高劑量(400-800毫克/日) fluconazole之母親所生下的嬰兒中，有一種特殊而罕見的出生缺陷情形；這些嬰兒所呈現的特徵包括：頭型寬短、顏面異常、顱頂發育異常、顎裂、股骨彎曲、肋骨及長骨變薄、關節彎曲、以及先天性心臟病。
懷孕婦女應避免使用本品，除非發生嚴重或危及生命的黴菌感染，並預期所得益處會大於對胎兒可能的危害。

泌乳時使用

Fluconazole曾在母乳中發現其濃度與血漿中相當，因此不建議於哺乳期使用。

4.7 對於開車及機械操作的影響 (依文獻記載)

駕駛或操作機械時，應考慮到有時可能會頭暈或癲癇發作。

4.8 不預期反應 (依文獻記載)

病患通常對fluconazole具有良好耐受性。
有些病患，特別是患有嚴重而原因不明疾病(例如愛滋病及癌症)的病患，在fluconazole及類似藥物治療期間，可觀察到其腎臟與血液學功能測試結果改變，肝臟亦有異常現象(參見**4.4用藥之特殊警語**)，但是其臨床效果及與治療的關係仍不清楚。
在fluconazole治療期間曾經觀察到並通報下列副作用，其頻率如下：易見(≥1/10)，常見(≥1/100 至 <1/10)，少見(≥1/1,000至 ≤1/100)，罕見(≥1/10,000至≤1/1,000)，極罕見(≤1/10,000)，發生頻率不明(無法從現有數據估計)。

系統器官分類	頻率	副作用
血液及淋巴系統障礙	罕見	顆粒性白血球缺乏、白血球減少、嗜中性白血球減少、血小板減少
免疫系統障礙	罕見	過敏反應、血管性水腫
代謝及營養障礙	罕見	高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症、低血鉀症
精神障礙	少見	失眠、嗜眠
神經系統障礙	常見	頭痛
	少見	癲癇發作、頭暈、感覺異常、味覺異常
	罕見	震顫
耳與迷路障礙	少見	眩暈
心臟障礙	罕見	Torsade de pointes、QT 延長
胃腸道	常見	腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐
	少見	消化不良、脹氣、口乾
肝膽障礙	常見	麩丙酮酸轉胺酶(ALT)升高、天門冬安酸轉胺酵(AST)升高、鹼性磷酸酵升高
	少見	膽汁鬱滯、黃疸、膽紅素升高
	罕見	肝毒性包括罕見的死亡案例、肝衰竭、肝細胞壞死、肝炎、肝細胞損傷
皮膚及皮下組織障礙	常見	皮疹
	少見	搔癢、蕁麻疹、多汗、藥疹
	罕見	毒性表皮壞死、Stevens-Johnson症候群、急性全身性發疹樣膿皮症、剝落性皮膚炎、臉部水腫、禿髮
肌肉骨骼、結締組織與骨障礙	少見	肌肉疼痛
一般障礙與給藥部位狀況	少見	疲倦、不適、衰弱、發燒

兒童族群

在兒童臨床試驗期間記錄之不良事件及實驗室檢驗值異常，其形式與發生率都與在成人身上見到的相當。

4.9 過量 (依文獻記載)

曾有fluconazole過量伴有幻覺與妄想行爲的事件被報告過。
在服用劑量過量時，應進行症狀治療(支持性療法及如果需要時則胃灌洗)。
Fluconazole大部份從尿液排泄，強迫性大量利尿作用，可能會增加清除率。一個三小時的血液透析療程可以降低血漿濃度約50%。

5. 藥理性質

5.1 藥效學特性 (依文獻記載)

藥物治療分類：Triazole衍生物，ATC碼J02AC。
Fluconazole爲Triazole類抗黴菌劑，爲一強效且具選擇性黴菌固醇合成抑制劑。
於多種黴菌感染動物實驗中顯示靜脈或口服途徑投予fluconazole都一樣有效。它的活性可對抗抗伺機性黴菌病，如念珠菌感染，其中包括免疫機能異常動物的全身念珠菌感染；隱球菌感染，包括顱內感染；Microsporum spp感染；Trichophyton spp感染。在區域流行之黴菌感染動物實驗中也顯示出fluconazol的活性，包括Blastomyces dermatitides；Coccidioides immitis感染，包括顱內感染；正常及免疫抑制動物的Histoplasma capsulatum感染。
曾有除白色念珠球菌之外有念珠菌的重複感染報告。這些念珠菌對fluconazole通常沒有感受性(如Candida *krusei*念珠菌，此情形可能需選擇其他抗黴菌療法。
Fluconazole對於黴菌內細胞色素P-450有依賴性之酵素具有高度選擇性。投與每日50mg Fluconazole至多達28天已顯示不會影響男性睪固酮血漿中濃度或是生育齡女性的固醇類濃度。對健康受試者投予每日200至400mg Fluconazole對內生性固醇濃度或是腎上腺皮質素刺激反應沒有臨床上有意義的影響。與antipyrine的交互作用指出，單劑量或多劑量投與50mg Fluconazole不會影響antipyrine代謝。

5.2 藥動學特性(依文獻記載)

經靜脈或口服途徑投與，fluconazole的藥物動力學特性相似。口服投與fluconazole吸收良好，且血漿中濃度(及全身身體可用率)，可到達靜脈注射給藥90%以上。口服吸收不受併服食物影響。在禁食狀態的血漿最高濃度發生在投藥後0.5至1.5小時間，血漿排除半衰期約30小時。血漿濃度與劑量成比例，每天一次，多次投與(約4至5天)可達到穩定濃度的90%。
在第一天投予起始劑量(一般每日劑量的二倍)，可使得血漿濃度在第二天達到穩定濃度的90%。擬似分布體積約相當於體內總水分體積。血漿蛋白結合率低(11-12%)。
Fluconazole對所有曾被研究之體液穿透性良好。Fluconazole在唾液及痰液的濃度與血漿中相似。在黴菌性腦膜炎之病人，Fluconazole於腦脊髓液濃度可達血漿中濃度約80%。
Fluconazole的皮膚濃度會高於血漿中濃度而且此濃度可達到皮膚角質層，表皮眞皮層及汗腺。Fluconazole會蓄積在皮膚角質層。每日一次50mg的劑量，12天後Fluconazole的濃度爲73μg/g；中斷治療7天後的濃度仍有5.8μg/g。150mg 一週一次的劑量，在第7天Fluconazole在皮膚角質的濃度後爲23.4μg/g，且第二次劑量的7天後仍有7.1μg/g。
投予150mg 一週一次的劑量，四個月後Fluconazole在健康指甲的濃度是4.05μg/g，而在生病指甲則爲1.8μg/g，且治療結束後6個月於指甲樣本中仍可測得Fluconazole。
Fluconazole主要排泄路徑爲腎臟，約有80%的口服劑量以原型出現在尿液中。Fluconazole之清除率與肌酸酐的清除率成正比。並無證據顯示有循環的代謝物。
Fluconazole具有長的血漿排除半衰期，此性質提供以單一劑量治療陰道念珠菌感染及每日一次或每週一次投與治療其它適應症之可能性。
一研究以單一劑量投與100mg Fluconazole口服膠囊或口服懸浮液，藉由漱口及停留口中2分鐘再吞下之方式比較唾液及血漿中濃度。懸浮液吞下5分鐘後，可觀察到Fluconazole在唾液中最大濃度，且此濃度爲口服膠囊吞嚥後4小時所達到唾液中最大濃度的182倍。在4小時後，兩者Fluconazole的唾液濃度是相似的。唾液中的平均AUC，服用懸浮液明顯大於服用膠囊。但2種配方由唾液中排除速率或是血漿中藥物動力參數並無明顯不同。

兒童藥物動力學

以下爲兒童研究報告中的藥物動力學數據：

研究年齡	劑量 (mg/kg)	半衰期 (hours)	AUC (mcg.h/ml)
11天 - 11 個月	單劑量靜脈注射 3mg/kg	23	110.1
9個月 - 13歲	單劑量口服 2mg/kg	25.0	94.7
9個月 - 13歲	單劑量口服 8mg/kg	19.5	362.5
5歲 - 15歲	多劑量靜脈注射 2mg/kg	17.4*	67.4*
5歲 - 15歲	多劑量靜脈注射 4mg/kg	15.2*	139.1*
5歲 - 15歲	多劑量靜脈注射 8mg/kg	17.6*	196.7*
平均7歲	多劑量口服 3mg/kg	15.5	41.6

***Denotes final day**

在加護病房之早產兒(懷孕約28週)，每3天靜脈注射給予Fluconazole 6mg/kg，最多達到5個劑量。第1天的平均半衰期是74小時(44-185)，隨時間降低第7天後爲平均53小時(30-131)，第13天爲47小時(27-68)。
第一天的曲線下面積(μg.h/ml)爲271(173-385)，隨時間增加第7天爲平均值490 (292-734)，於第13天降低爲平均值360 (167-566)。
第一天的分佈體積(ml/kg)爲1183 (1070-1470)，隨時間增加第7天爲平均值1184 (510-2130)，第13天爲平均值1328 (1040-1680)。

老人藥物動力學

22名65歲或65歲以上受試者接受口服單一劑量50mg fluconazole的藥物動力學研究，其中有10位併用利尿劑，在服藥後1.3小時可達到最大血中濃度約1.54μg/ml，平均AUC是76.4 ± 20.3μg•h/ml，平均最終半衰期是46.2小時。這些藥物動力學參數值比在健康年輕男性受試者之數值高，併用利尿劑不會明顯改變AUC或最大血中濃度。另外，就肌酸酐清除率(74 ml/min)、由尿液中(0-24 hr)回收原型藥之比例爲22%及fluconazole腎清除率評估(0.124 ml/min/kg)而言，老人普遍低於年輕受試者。因此，顯示老人對fluconazole清除率的改變是和老人族群腎功能降低相關的。每個受試者的最終排除半衰期相對肌酸酐清除率的圖形，與正常受試者及各程度腎功能不全受試者之預測半衰期-肌酸酐清除率曲線相比，顯示22個受試者中有21位的數值落在預測半衰期-肌酸酐清除率曲線的95%信賴界限內。這結果與假設一致，在年長受試者身上觀察到比年輕男性受試者高的藥物動力學參數值，是由於腎功能降低所致。

5.3 臨床前安全性資料 (依文獻記載)

致癌

以口服2.5mg/kg/day、5mg/kg/day或10mg/kg/day (約爲人類建議劑量的2-7倍)持續24個月，fluconazole在小鼠及大白鼠身上並無顯示致癌的可能性。雄鼠投與5與10mg/kg/day，則有增加肝細胞腺瘤發生率的情形。

致突變

Fluconazole不論有無經代謝活化，在四種菌株的傷寒沙門氏菌以及小鼠的淋巴瘤L5178Y系統中，都沒有致突變的現象。體內(口服投與fluconazole觀察鼠骨髓細胞)與體外(人類淋巴細胞暴露於fluconazole 1000μg/ml)細胞生成學的研究，也顯示沒有染色體的突變發生。

對生育力的損害

每日口服5、10或20mg/kg或注射5、25或75mg/kg，Fluconazole並不會影響雄性或雌性老鼠的生育力，雖然口服20mg/kg時分娩的開始會稍微延遲。在生產前後之大鼠以靜脈注射5、20及40mg/kg的研究中，在一些投與20mg/kg (大約5-15倍人體建議劑量)與40mg/kg的母鼠有發現難產與分娩時間延長，但5mg/kg者則無。對分娩的干擾，反應在死產數稍微增加，以及這些劑量下新生兒存活率的降低。對老鼠分娩的影響，與Fluconazole高劑量所產生降低雌激素的特異性相符合。這種荷爾蒙的改變尚未於使用Fluconazole治療的女性身上觀察到。(參閱**藥效學特性**)

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑 本品賦形劑包括:Sodium chloride、hydrochloric acid 25%及注射用水(Water for injection)液。

6.2 不相容性

Fluconazole靜脈注射劑可與下列液體配置：
a) 20%葡萄糖液
b) 乳酸林格爾式液
c) 含氯化鉀的葡萄糖液
d) 4.2%碳酸氫鈉液
e) 生理食鹽水

Fluconazole可注入上述液體的輸注管中輸入體內使用，雖然沒有特殊的配伍禁忌，仍不建議在輸注前與其他藥物混合。

6.3 保存期限

請參閱外盒標示。

6.4 儲存的特別注意事項

儲存於25°C以下。

6.5 包裝

50毫升,100毫升,200毫升玻璃小瓶裝。

製造廠： Solupharm GmbH & Co.KG
Industriestr. 3, 34212 Melsungen,Germany

藥　商： 台灣諾華股份有限公司
台北市中正區仁愛路二段99號11樓

TWI130813