

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.01.2017 № 7
Реєстраційне посвідчення
№ UA/5970/02/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.01.2021 № 134

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИФЛЮКАН®
(DIFLUCAN®)

Склад:

діюча речовина: флуконазол / fluconazole;

1 капсула містить 150 мг флуконазолу;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; натрію лаурилсульфат; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді непрозорі желатинові капсули (розмір капсули № 1), що містять білий порошок, зі світло-бірюзово-блакитною кришечкою та корпусом, з нанесеними чорним чорнилом логотипом Pfizer та надписом FLU-150.

Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Похідні триазолу. Код АТХ J02A C01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців.

Застосування флуконазолу у дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону у плазмі крові у чоловіків або на рівень ендогенних стероїдів у жінок репродуктивного віку. Флуконазол у дозі 200–400 мг на добу не проявляє клінічно значущого впливу на рівень ендогенних стероїдів або на відповідь на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ) у здорових добровольців чоловічої статі.

Дослідження взаємодії з антипірином продемонстрували, що застосування 50 мг флуконазолу разово чи багаторазово не впливає на метаболізм антипірину.

Чутливість *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибкову активність стосовно видів *Candida*, що зустрічаються найчастіше (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata*

демонструє широкий діапазон чутливості до флуконазолу, тоді як *C. krusei* є до нього резистентною.

Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomices dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Paracoccidioides brasiliensis*.

Взаємозв'язок фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей.

Відповідно до результатів досліджень на тваринах, існує кореляція між мінімальною інгібуючою концентрацією та ефективністю проти експериментальних моделей мікозів, спричинених видами *Candida*. Відповідно до результатів клінічних досліджень, існує лінійна залежність між AUC та дозою флуконазолу (приблизно 1:1). Також існує прямий, але недостатній зв'язок між AUC або дозою та позитивною клінічною відповіддю на лікування орального кандидозу та меншою мірою – кандидемії. Аналогічно лікування інфекцій, спричинених штамми, до яких флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію, є менш задовільним.

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють численні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу мінімальну інгібуючу концентрацію проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці. Повідомлялося про випадки розвитку суперінфекції *Candida spp.*, іншими ніж *C. albicans* видами, що часто є нечутливими до флуконазолу (наприклад *Candida krusei*). Для лікування таких випадків слід застосовувати альтернативні протигрибкові засоби.

Контрольні точки (відповідно до рекомендацій Європейського комітету з досліджень чутливості до антимікробних засобів).

Базуючись на дослідженні фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані із певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією, та на контрольні точки, пов'язані з певним видом, що найчастіше асоціюються із інфекціями у людини. Ці контрольні точки наведені нижче.

Протигрибковий засіб	Контрольні точки, пов'язані з певним видом $S \leq / R >$					Контрольні точки, не пов'язані з певним видом ^a $S \leq / R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	ІЕ	--	2/4	2/4	2/4

S = чутливий;

R = резистентний;

a – контрольні точки, що не пов'язані із певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичної/фармакодинамічної інформації і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією. Вони досліджувались лише у мікроорганізмів, у яких не існує специфічної контрольної точки;

-- дослідження чутливості не рекомендовані, оскільки даний вид не є метою лікарської терапії;

ІЕ – доказів щодо того, чи є даний вид метою лікарської терапії, недостатньо.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату у плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу у плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає

на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація у плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години після прийому препарату натщесерце. Концентрація препарату у плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4-5 добу лікування препаратом при багаторазовому застосуванні один раз на добу. Рівноважна концентрація на рівні 90 % досягається на другий день лікування при застосуванні у перший день навантажувальної дози, що вдвічі перевищує звичайну добову дозу.

Розподіл.

Об'єм розподілу приблизно дорівнює загальному вмісту рідини в організмі. Зв'язування з білками плазми крові низьке (11–12 %).

Флуконазол добре проникає в усі досліджувані рідини організму. Рівень флуконазолу у слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату у плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибковий менінгіт, рівень флуконазолу у спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації у плазмі крові.

Високі концентрації флуконазолу у шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються у роговому шарі, епідермісі, дермі та поті. Флуконазол накопичується у роговому шарі. При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/г, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/г. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7 день лікування становила 23,4 мкг/г; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 7,1 мкг/г.

Концентрація флуконазолу в нігтях після 4 місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/г у здорових добровольців та 1,8 мкг/г при захворюваннях нігтів; флуконазол визначався у зразках нігтів через 6 місяців після завершення терапії.

Біотрансформація.

Флуконазол метаболізується незначною мірою. При введенні дози, міченої радіоактивними ізотопами, лише 11 % флуконазолу екскретується з сечею у зміненому вигляді. Флуконазол є помірним інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, а також потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19.

Виведення.

Період напіввиведення флуконазолу із плазми крові становить близько 30 годин. Більша частина препарату виводиться нирками, причому 80 % введеної дози виявляється у сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючих метаболітів не виявлено.

Тривалий період напіввиведення препарату з плазми крові дає можливість разового застосування препарату при вагінальному кандидозі, а також застосування препарату 1 раз на тиждень при інших показаннях.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 20 мл/хв) період напіввиведення збільшується з 30 годин до 98 годин. Тому цій категорії пацієнтів необхідно зменшити дозу флуконазолу. Флуконазол видаляється шляхом гемодіалізу, та меншою мірою – шляхом інтраперитонеального діалізу. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Лактація.

Концентрації флуконазолу у плазмі і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг препарату Дифлюкан оцінювали у ході фармакокінетичного дослідження за участю десяти жінок у періоді лактації, які тимчасово або постійно припинили годувати своїх немовлят груддю. У материнському молоці флуконазол виявили у середній концентрації приблизно 98 % від тої, що відзначали у плазмі матері. Через 5,2 годин після прийому дози середня пікова концентрація у материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям з материнського молока (якщо прийняти середнє споживання молока за 150 мл/кг/добу), розрахована на основі середньої пікової концентрації у молоці, що дорівнює 0,39 мг/кг/добу, становить приблизно 40 % від дози, рекомендованої новонародженим (віком < 2 тижнів), або 13 % від дози, рекомендованої немовлятам для лікування кандидозу слизових оболонок.

Діти.

Дані з фармакокінетики були оцінені у 113 дітей під час 5 досліджень: 2 дослідження разового застосування, 2 дослідження багаторазового застосування та 1 дослідження недоношених новонароджених.

Після введення 2–8 мг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років АUC становила близько 38 мкг*год/мл на 1 мг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу із плазми крові варіювався між 15 та 18 годинами; об'єм розподілу становив 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення з плазми крові, що становив приблизно 24 години, був після разового застосування флуконазолу. Цей показник є співставним з періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після разового застосування дози 3 мг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу у пацієнтів цієї вікової групи становив близько 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при введенні першої дози становив 24 години (від 9 до 36 годин); середня вага при народженні становила 900 г (від 750 до 1100 г). Для 7 пацієнтів протокол дослідження було виконано. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44–185) в перший день, потім знизився до 53 годин (30–131) на 7-й день та до 47 (27–68) на 13-й день. Площа під кривою (мкг*год/мл) становила 271 (173–385) в перший день, збільшилася до 490 (292–734) на 7-й день, потім знизилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у перший день, збільшувався до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день.

Пацієнти літнього віку.

Фармакокінетичне дослідження проводили за участю 22 пацієнтів (віком від 65 років), які застосовували 50 мг флуконазолу перорально. 10 пацієнтів одночасно застосовували діуретики. C_{max} становила 1,54 мкг/мл та досягалася протягом 1,3 години після застосування флуконазолу. Середня АUC становила $76,4 \pm 20,3$ мкг*год/мл. Середній період напіввиведення – 46,2 години. Ці фармакокінетичні показники є вищими порівняно із аналогічними у здорових добровольців молодшого віку. Одночасне застосування діуретиків не мало значного впливу на C_{max} та АUC. Також кліренс креатиніну (74 мл/хв), відсоток флуконазолу, що екскретувався із сечею у незміненому вигляді (0–24 години, 22 %), та нирковий кліренс флуконазолу (0,124 мл/хв/кг) у пацієнтів даної вікової групи були нижчими, ніж аналогічні показники у молодших добровольців. Тому зміни фармакокінетики у пацієнтів літнього віку очевидно залежать від параметрів функцій нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дифлюкан® показаний для лікування таких грибкових інфекцій у дорослих (див. розділ «Фармакодинаміка»):

- Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доцільною.
- Кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною.

Терапію препаратом Дифлюкан® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; однак після отримання результатів досліджень протиінфекційну терапію слід скоригувати відповідним чином.

Необхідно брати до уваги офіційні рекомендації щодо відповідного застосування протигрибкових засобів.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, зазначених в розділі «Склад».
- Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище (згідно з результатами дослідження взаємодії багаторазового застосування).

– Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказано сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Цизаприд: повідомлялося про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Контрольоване дослідження продемонструвало, що одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 20 мг цизаприду 4 рази на добу призводило до значного підвищення рівня цизаприду у плазмі крові та до подовження інтервалу QT. Одночасне застосування флуконазолу та цизаприду протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Терфенадин: через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовували азольні протигрибкові лікарські засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. У ході одного дослідження при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. Інше дослідження при застосуванні флуконазолу у дозах 400 мг та 800 мг на добу продемонструвало, що застосування флуконазолу у дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину у плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу у дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

Астемізол: сумісне застосування флуконазолу та астемізолу може зменшити кліренс астемізолу. Спричинене цим підвищення концентрації астемізолу у плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та астемізолу протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пімозид та хінідин: сумісне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину може призводити до пригнічення метаболізму пімозиду або хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення концентрації пімозиду або хінідину у плазмі крові може спричинити подовження інтервалу QT та у рідкісних випадках призводити до розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу та пімозиду або хінідину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Еритроміцин: одночасне застосування еритроміцину та флуконазолу може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Застосування комбінації цих лікарських засобів протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів.

Галофантрин: флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті. Слід уникати застосування комбінації цих лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності.

Аміодарон: одночасне застосування флуконазолу з аміодароном може призвести до подовження інтервалу QT. Флуконазол слід з обережністю застосовувати разом з аміодароном, особливо у разі призначення високої дози флуконазолу (800 мг).

Сумісне застосування флуконазолу та нижчезазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози.

- *Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.*

Дослідження взаємодії продемонстрували, що пероральне застосування флуконазолу одночасно із вживанням їжі, прийомом циметидину, антацидів або подальшим опроміненням усього тіла для пересадки кісткового мозку не має клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу.

Рифампіцин: одночасне застосування флуконазолу та рифампіцину призводило до зниження АUC на 25 % та скорочувало період напіввиведення флуконазолу на 20 %. Тому для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротіазид: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багатократне застосування гідрохлоротіазиду здоровим добровольцям, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу у плазмі крові на 40 %. Такі параметри взаємодії не вимагають змін у режимі дозування флуконазолу для пацієнтів, які одночасно отримують сечогінні засоби.

- *Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби.*

Флуконазол є помірним інгібітором цитохрому P450 (CYP) ізоферменту 2C9 та 3A4. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. На додаток до спостережуваних/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Пригнічувальна дія флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4–5 діб після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення (див. розділ «Протипоказання»).

Альфентаніл: під час одночасного застосування альфентанілу у дозі 20 мкг/кг та флуконазолу у дозі 400 мг здоровим добровольцям спостерігалось двократне збільшення АUC₁₀, можливо через інгібування CYP3A4. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу.

Амітриптилін, нортриптилін: флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-нортриптиліну та/або S-амітриптиліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень. У разі необхідності слід відкоригувати дозу амітриптиліну/нортриптиліну.

Амфотерицин В: одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишам із нормальним імунітетом та інфікованим мишам зі зниженим імунітетом дало такі результати: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочерепній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення результатів, отриманих у ході цих досліджень, невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч (гематом, носової кровотечі, шлунково-кишкових кровотеч, гематурії та мелени) у поєднанні з подовженням протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, ймовірно, внаслідок пригнічення метаболізму варфарину через CYP2C9. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти або інданедіон. Може бути необхідною корекція дози антикоагулянта.

Бензодіазепіни короткої дії, наприклад мідазолам, триазолам: призначення флуконазолу після перорального застосування мідазоламу призводило до значного підвищення концентрації мідазоламу та до посилення психомоторних ефектів. Одночасне застосування флуконазолу у дозі 200 мг та мідазоламу у дозі 7,5 мг перорально призводило до підвищення АUC та періоду напіввиведення мідазоламу у 3,7 та 2,2 раза відповідно. Застосування флуконазолу у дозі 200 мг/добу та 0,25 мг триазоламу перорально призводило до підвищення АUC та періоду напіввиведення триазоламу у 4,4 та 2,3 раза відповідно. При одночасному

застосуванні флуконазолу та триазоламу спостерігалось потенціювання та пролонгація ефектів триазоламу. Якщо пацієнту, який проходить курс лікування флуконазолом, слід одночасно призначити терапію бензодіазепінами, дозу останніх слід зменшити та встановити належний нагляд за станом пацієнта.

Карбамазепін: флуконазол пригнічує метаболізм карбамазепіну та спричиняє підвищення рівня карбамазепіну в сироватці крові на 30 %. Існує ризик розвитку проявів токсичності з боку карбамазепіну. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії препарату.

Блокатори кальцієвих каналів: деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Флуконазол потенційно може підвищувати системну експозицію блокаторів кальцієвих каналів. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій.

Целекоксиб: при одночасному застосуванні флуконазолу (200 мг на добу) та целекоксибу (200 мг) C_{max} та AUC целекоксибу підвищувалися на 68 % та 134 % відповідно. При одночасному застосуванні целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі.

Циклофосфамід: одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубину та креатиніну в сироватці крові. Ці препарати можна застосовувати одночасно, зважаючи на ризик підвищення концентрації білірубину та креатиніну в сироватці крові.

Фентаніл: повідомлялося про один летальний випадок інтоксикації фентанілом внаслідок можливої взаємодії фентанілу та флуконазолу. До того ж у дослідженні за участю здорових добровольців було продемонстровано, що флуконазол значно уповільнював елімінацію фентанілу. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Може бути необхідною корекція дози фентанілу.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази: сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. У разі необхідності одночасного застосування цих препаратів слід ретельно спостерігати за пацієнтом щодо виникнення симптомів міопатії та рабдоміолізу і проводити моніторинг рівня креатинкінази. У разі значного підвищення рівня креатинкінази, а також при діагностуванні або підозрі на міопатію/рабдоміоліз застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази слід припинити.

Ібритиніб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, підвищують концентрацію ібритинібу в плазмі та можуть підвищувати ризик токсичності. Якщо неможливо уникнути комбінації препаратів, потрібно знизити дозу ібритинібу до 280 мг один раз на добу (2 капсули) з метою продовження застосування інгібітору та забезпечити постійний клінічний моніторинг.

Івакафтор: одночасне застосування івакафтору, регулятора трансмембранної провідності при муковісцидозі (CFTR), збільшило експозицію івакафтору в 3 рази та експозицію гідроксиметилівакафтору (M1) у 1,9 рази. Пацієнтам, які одночасно приймають помірні інгібітори CYP3A, такі як флуконазол та еритроміцин, рекомендовано знизити дозу івакафтору до 150 мг один раз на добу.

Олапариб: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, збільшують плазмові концентрації олапарибу; їх одночасне застосування не рекомендується. Якщо такої комбінації не можна уникнути, прийом олапарибу обмежують дозами 200 мг двічі на добу.

Імуносупресори (наприклад циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус).

Циклоспорин: флуконазол значно підвищує концентрацію та AUC циклоспорину. При одночасному застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг/добу та циклоспорину у дозі 2,7 мг/кг/добу спостерігалось збільшення AUC циклоспорину у 1,8 рази. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.

Еверолімус: хоча досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили, відомо, що флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.

Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу у плазмі крові, ймовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та Р-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів препарату.

Такролімус: флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у кишечнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються із нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування слід знижувати залежно від концентрації такролімусу.

Лозартан: флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що обумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску у пацієнтів.

Метадон: флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. При одночасному застосуванні метадону та флуконазолу може бути необхідним коригування дози метадону.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП): при одночасному застосуванні з флуконазолом C_{max} та AUC флурбіпрофену підвищувалися на 23 % та 81 % відповідно порівняно з відповідними показниками при застосуванні тільки флурбіпрофену. Аналогічно при одночасному застосуванні флуконазолу з рацемічним ібупрофеном (400 мг) C_{max} та AUC фармакологічно активного ізомеру S-(+)-ібупрофену підвищувалися на 15 % та 82 % відповідно, порівняно з такими показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену.

Хоча спеціальних досліджень не проводили, флуконазол може підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад напроксену, лорноксикаму, мелоксикаму, диклофенаку). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може бути потрібне коригування дози НПЗП.

Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₂₄ фенітоїну на 75 % та C_{min} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.

Преднізон: повідомлялося про випадок, коли у пацієнта після трансплантації печінки на тлі застосування преднізону розвинулася гостра недостатність кори надниркових залоз, що виникла після припинення тримісячного курсу терапії флуконазолом. Припинення застосування флуконазолу, ймовірно, спричинило посилення активності CYP3A4, що призвело до прискорення метаболізму преднізону. Слід ретельно стежити за пацієнтами, які протягом тривалого часу одночасно застосовують флуконазол та преднізон, з метою попередження розвитку недостатності кори надниркових залоз після припинення застосування флуконазолу.

Рифабутин: флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, що призводить до збільшення AUC рифабутину до 80 %. При одночасному застосуванні флуконазолу та рифабутину повідомлялося про випадки розвитку увеїту. При застосуванні такої комбінації лікарських засобів слід брати до уваги симптоми токсичної дії рифабутину.

Саквінавір: флуконазол підвищує AUC та C_{max} саквінавіру приблизно на 50 % та 55 % відповідно через пригнічення метаболізму саквінавіру у печінці ферментом CYP3A4 та через інгібування Р-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджувалися, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.

Похідні сульфонілсечовини: при одночасному застосуванні флуконазол пролонгує період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду) при їх застосуванні здоровим добровольцям. Рекомендується

проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні із флуконазолом.

Теофілін: у плацебо-контрольованому дослідженні взаємодії препаратів застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теофіліну в плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, слід встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Терапію слід змінити при появі ознак токсичності.

Тофацитиніб: вплив тофацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано знизити дозу тофацитинібу до 5 мг один раз на добу в комбінаціях з цими препаратами.

Алкалоїди барвінку: хоча відповідних досліджень не проводили, флуконазол, ймовірно, через інгібування CYP3A4, може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові (наприклад вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.

Вітамін А: повідомлялося, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретіноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалися побічні реакції з боку центральної нервової системи (ЦНС) у формі псевдотумору головного мозку; даний ефект зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але слід пам'ятати про ризик виникнення побічних реакцій з боку ЦНС.

Вориконазол (інгібітор CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4): одночасне застосування вориконазолу перорально (по 400 мг кожні 12 годин протягом 1 дня, потім по 200 мг кожні 12 годин протягом 2,5 днів) та флуконазолу перорально (400 мг в перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) 8 здоровим добровольцям чоловічої статі призвело до підвищення C_{max} та AUC_{τ} вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 %) та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Невідомо, чи призводить зниження дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом.

Зидовудин: флуконазол підвищує C_{max} та AUC зидовудину на 84 % та 74 % відповідно, що зумовлено зниженням кліренсу зидовудину приблизно на 45 % при його пероральному застосуванні. Період напіввиведення зидовудину був також подовжений приблизно на 128 % після застосування комбінації флуконазолу та зидовудину. За пацієнтами, які застосовують таку комбінацію лікарських засобів, слід спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.

Азитроміцин: у ході відкритого рандомізованого тристороннього перехресного дослідження, в якому взяли участь 18 здорових добровольців, оцінювали вплив азитроміцину та флуконазолу на фармакокінетику один одного при їх одночасному пероральному разовому застосуванні у дозах 1200 мг та 800 мг відповідно. Жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Пероральні контрацептиви: проводилося 2 фармакокінетичних дослідження багаторазового застосування флуконазолу та комбінованого перорального контрацептива. При застосуванні флуконазолу у дозі 50 мг впливу на рівень гормонів не було, тоді як при застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу спостерігалось збільшення AUC етинілестрадіолу на 40 % та левоноргестрелу – на 24 %. Це свідчить про те, що багаторазове застосування флуконазолу у зазначених дозах навряд чи може впливати на ефективність комбінованого перорального контрацептива.

Особливості застосування.

Дерматофітія. Відповідно до результатів дослідження флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей, флуконазол не перевищує гризеофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому Дифлюкан® не слід застосовувати для лікування дерматофітії.

Криптококоз. Доказів ефективності флуконазолу для лікування криптококозу інших локалізацій (наприклад легеневого криптококозу та криптококозу шкіри) недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Глибокі ендемічні мікози. Доказів ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракондідіомікоз, гістоплазмоз та шкірно-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендацій щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.

Ниркова система. Пацієнтам із порушенням функцій нирок препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Недостатність надниркових залоз. Кетоконазол, як відомо, спричиняє недостатність надниркових залоз, і це також може стосуватися флуконазолу, хоча спостерігається рідко. Недостатність надниркових залоз, пов'язана з одночасним лікуванням преднізоном, описана в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби».

Гепатобіліарна система. Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із важкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.

За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.

Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому випадку застосування флуконазолу слід негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.

Серцево-судинна система. Деякі азоли, у тому числі й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу (I_{Kr}). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад аміодарону) може посилюватися у результаті пригнічення ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату Дифлюкан[®]. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із важкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Дифлюкан[®] слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTc та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Галофантрин. Галофантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTc при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галофантрину та флуконазолу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дерматологічні реакції. Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких екзfolіативних шкірних реакцій, як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипи, що можна пов'язати із

застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибовою інфекцією з'являються висипи на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.

Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»).

Цитохром P450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують Дифлюкан® та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються за участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Терфенадин. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу у дозі менше 400 мг на добу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Одна капсула препарату Дифлюкан® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), а отже, препарат можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

За даними обсерваційного дослідження, існує підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру вагітності.

Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечопроменевий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та короткотривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності.

Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що можуть загрожувати життю.

Годування груддю.

Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації подібної до рівня у плазмі крові (Див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг. Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у препараті Дифлюкан® і будь-які потенційні побічні ефекти препарату Дифлюкан® або основного захворювання матері для дитини, яка отримує грудне вигодовування.

Фертильність.

Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу препарату Дифлюкан® на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом (див. розділ «Побічні реакції») під час застосування препарату Дифлюкан®. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.

Дорослі.

Препарат застосовують перорально у дозі 150 мг одноразово.

Пацієнти літнього віку.

При відсутності ознак порушення функцій нирок для лікування цієї категорії пацієнтів застосовують звичайну дозу для дорослих.

Порушення функцій нирок.

Флуконазол виводиться в основному з сечею у незміненому вигляді. При разовому застосуванні препарату коригувати дозу цієї категорії пацієнтів не потрібно.

Порушення функцій печінки.

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цієї категорії пацієнтів недостатньо (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. Наявна на сьогодні інформація наведена у розділі «Побічні реакції». Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

Передозування.

Отримано повідомлення про передозування флуконазолом; одночасно повідомлялося про галюцинації та параноїдальну поведінку.

При передозуванні необхідно провести симптоматичну підтримувальну терапію та у разі необхідності промити шлунок.

Флуконазол значною мірою екскретується з сечею; форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години знижує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази крові, висипання.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи.

Рідко: анафілаксія.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Нечасто: зниження апетиту.

Рідко: гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпокаліємія.

Психічні порушення.

Нечасто: безсоння, сонливість.

З боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: судоми, парестезія, запаморочення, порушення смаку.

Рідко: тремор.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: вертиго.

З боку серця.

Рідко: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: біль у черевній порожнині, нудота, діарея, блювання.

Нечасто: запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.

Гепатобіліарні розлади.

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: холестаза, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Часто: висипання (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кропив'янка, свербіж, підвищене потовиділення (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція (див. розділ «Особливості застосування»).

Невідомо: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астенія, гарячка.

Діти.

Частота та характер побічних реакцій і відхилень від норми результатів лабораторних аналізів у ході клінічних досліджень за участю дітей порівняні з такими у дорослих.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Медичних працівників просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог місцевого законодавства.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 капсулі у блістері; по 1 блістеру у картонній упаковці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Фарева Амбуаз / Fareva Amboise.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Зоне Індастріале, 29 роут дес Індастріс, 37530 Посе-сюр-Сіс, Франція /
Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pese-sur-Cisse, France.

Дата останнього перегляду. 26.01.2021.