

Kasum BHIWADI		PACKING MATERIAL SPECIFICATION	
PRODUCT NAME:	FUSYS® 150 MG 1 TABLETS INSERT_ UKRAINE	COUNTRY:	UA
MATERIAL CODE:	4000608	A/W CODE:	30060816000802B
DIMENSION:		SPECIFICATIONS: BIBLE PAPER	
OPEN SIZE 365X520 MM, BOOKLET SIZE 45X45 MM			
SUPERSEDED A/W CODE:	30060816000802A	COLORS:	BLACK
REASON FOR CHANGE A/W:	VARIATIONS		
NOTE: EXISTING HARD & SOFT COPY SHIFT IN OBSOLETE FOLDER			

365 mm

520 mm

ФУЦИС® (FUSYS®)

150 MG 1 TABLET/UA

30060816000802B

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФУЦИС® (FUSYS®)

Склад:

діюча речовина: флуконазол (flucanazole);

1 таблетка містить флуконазолу 150 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, тальк, магнію стеарат, натрію крохмальгіколат (тип А), натрію кроскармеллоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі зі скошеними краями таблетки з лінійю розладу з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Механізм дії.

Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14 альфа-ланостерол-деметилази, опосередованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корисно з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини та може відповідати за протигрибову активність флуконазолу. Флуконазол є більш селективним до грибових ферментів цитохрому P450, ніж до різних систем ферментів цитохрому P450 ссавців. Застосування флуконазолу в дозі 50 мг на добу протягом 28 днів не впливає на рівень тестостерону в 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 антипиримом продемонструвало, що застосування 50 мг флуконазолу разово або багаторазово не впливає на метаболізм антипирину.

Чутливість *in vitro*.

Флуконазол *in vitro* демонструє протигрибову активність стосовно клінічно поширених видів *Candida*, (включаючи *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* демонструє знижену чутливість до флуконазолу, а *C. krusei* та *C. auris* є стійкими до флуконазолу. Мінімальні інгібуючі концентрації та епідеміологічне порогове значення згідно EUCAST (ECOFF) для флуконазолу стосовно *C. guilliermondii* вищі стосовно *C. albicans*. Також флуконазол *in vitro* демонструє активність як проти *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii*, так і проти ендемічних пліснявих грибів *Blastomycosis dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* та *Parasoccidioides brasiliensis*.

Взаємозв'язок фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей.

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

Механізм резистентності.

Мікроорганізми роду *Candida* демонструють чисельні механізми резистентності до азольних протигрибкових засобів. Флуконазол демонструє високу МІК проти штамів грибів, які мають один або більше механізмів резистентності, що негативно впливає на ефективність *in vivo* та в клінічній практиці. У звичайній чутливих видів *Candida* найчастішим є механізм розвитку резистентності, в якому задіяні цільові ферменти азолів, відповідальні за біосинтез ергостеролу. Резистентність може бути обумовлена мутаціями, посиленням продукції ферменту, механізмами ефлюксу препарату або розвитком компенсаторних шляхів.

Повідомляли про суперінфекції *Candida spp.*, спричинені іншими, ніж *C. albicans* видами, що часто мають знижену чутливість (*C. glabrata*) або є стійкими (наприклад, *C. krusei*, *C. auris*) до флуконазолу. Для лікування таких інфекцій слід застосувати альтернативні протигрибкові засоби. Механізми резистентності ще не до кінця вивчені в деяких природно стійких (*C. krusei*) або нових (*C. auris*) видах *Candida*.

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

Базуючись на дослідженні фармакокінетичних/фармакодинамічних даних, чутливості *in vitro* та клінічної відповіді, було визначено контрольні точки для флуконазолу для мікроорганізмів роду *Candida*. (Супровідний роз'яснювальний документ EUCAST для флуконазолу (2020) – версія 3; Європейський комітет із досліджень чутливості до антимікробних засобів, Протигрибкові засоби, Таблиці контрольних точок для інтерпретації МІК, версія 10.0, набрав чинності 04.02.2020 р.). Вони були розподілені на контрольні точки, що не пов'язані з певним видом, які більшою мірою визначалися на основі фармакокінетичних/фармакодинамічних даних і не залежать від розподілу на певні види за мінімальною інгібуючою концентрацією, та на контрольні точки, пов'язані з певним видом, що найчастіше асоціюються з інфекціями у людини. Ці контрольні точки наведено нижче.

Протигрибковий засіб	Контрольні точки, пов'язані з певним видом S ≤ / R > у мг/л						Контрольні точки, не пов'язані з певним видом* S ≤ / R > у мг/л
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Флуконазол	2/4	2/4	0,001**16	--	2/4	2/4	2/4

S = чутливий;

R = резистентний;

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

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

* Усі показники *C. glabrata* в категорії I. МІК проти *C. glabrata* слід оцінювати як резистентні, коли вони перевищують 16 мг/л. Категорія чутливості (у 0,001 мг/л) використовується лише для запобігання помилковій класифікації штамів I як штамів S. I – чутливий за умови підвищеної експозиції; мікроорганізм належить до категорії «чутливий за умови підвищеної експозиції» / рази, коли існує висока ймовірність терапевтичного успіху, оскільки експозиція препарату була збільшена за рахунок корекції режиму дозування або його концентрації у висхідній інфекції.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості флуконазолу є подібними при внутрішньовенному і пероральному застосуванні.

Абсорбція.

Флуконазол добре всмоктується при пероральному застосуванні, а рівень препарату в плазмі крові і системна біодоступність перевищують 90 % рівня флуконазолу в плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному введенні препарату. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування препарату при його пероральному застосуванні. Пікова концентрація в плазмі крові досягається через 0,5–1,5 години після прийому препарату натще/серце. Концентрація препарату в плазмі крові пропорційна дозі. Рівноважна 90 % концентрація досягається на 4–5-й день при багаторазовому застосуванні один раз на добу або 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 в слині та мокротинні є подібним до концентрації препарату в плазмі крові. У пацієнтів, хворих на грибовий менінгіт, рівень флуконазолу в спинномозковій рідині досягає 80 % концентрації в плазмі крові. Високі концентрації флуконазолу в шкірі, що перевищують сироваткові, досягаються в роговині шкіри, епідерміс, дермі та поті. Флуконазол накопичується в роговині шкіри.

При застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу концентрація флуконазолу після 12 днів лікування становила 73 мкг/л, а через 7 днів після завершення лікування концентрація все ще становила 5,8 мкг/л. При застосуванні дози 150 мг 1 раз на тиждень концентрація флуконазолу на 7-й день лікування становила 23,4 мкг/л; через 7 днів після застосування наступної дози концентрація все ще становила 1,1 мкг/л. Концентрація флуконазолу в нитках після 4 місяців застосування 150 мг 1 раз на тиждень становила 4,05 мкг/л у здорових добровольців та 1,8 мкг/л при захворюваннях нитів; флуконазол визначався у зразках нитів 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 поірним 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 % застосованої дози виявляється в сечі в незміненому стані. Кліренс флуконазолу пропорційний до кліренсу креатиніну. Циркулюючі метаболіти 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.

Фармакокінетика при порушенні функції нирок.

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

Фармакокінетика при лактації.

Концентрації флуконазолу в плазмі і материнському молоці впродовж 48 годин після прийому одноразової дози 150 мг оцінювали під час 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 тєї, що відзначали у плазмі матері. Через 5,2 години після прийому дози середня пікова концентрація в материнському молоці становила 2,61 мг/л. Добова доза флуконазолу, отримана немовлям із материнського молока (якщо прийняти середнє споживання молока за 150 мл/кг/добу), розрахована на основі середньої пікової концентрації в 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.

Фармакокінетика у дітей.

Фармакокінетичні параметри у дітей були оцінені у 5 дослідженнях: 2 дослідження разового застосування, 2 дослідження багаторазового застосування та 1 дослідження недонощених новонароджених. Після введення 2–8 мкг/кг флуконазолу дітям віком від 9 місяців до 15 років був виявлений показник АUC близько 38 мкг*год/мл на 1 мкг/кг дози. Після багаторазового застосування середній період напіввиведення флуконазолу з плазми коливався між 15 та 18 годинами, а об'єм розподілу становив приблизно 880 мл/кг. Більш тривалий період напіввиведення флуконазолу з плазми крові становив приблизно 24 години та був виявлений після введення разової дози. Цей показник є порівнянним із періодом напіввиведення флуконазолу з плазми крові після разового застосування дози 3 мкг/кг внутрішньовенно дітям віком від 11 днів до 11 місяців. Об'єм розподілу у цій віковій групі становив близько 950 мл/кг.

Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недонощених дітей із терміном гестації

приблизно 28 тижнів. Середній вік дитини при введенні першої дози становив 24 години (діапазон 9–36 годин), середня маса тіла при народженні становила 0,9 кг (діапазон 0,75–1,10 кг). Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу в дозі 6 мкг/кг вводили кожні 72 години. Середній період напіввиведення становив 74 години (44–185) у перший день, потім зменшилася 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) у перший день, збільшувалася до 490 (292–734) на 7-й день, потім зменшилася до 360 (167–566) на 13-й день. Об'єм розподілу (мл/кг) становив 1183 (1070–1470) у перший день, збільшувалася до 1184 (510–2130) на 7-й день та до 1328 (1040–1680) на 13-й день відповідно.

Фармакокінетика у пацієнтів 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±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 функції нирок.

Клінічні характеристики.

Показання.

Фуцис® показаний для лікування таких грибових інфекцій у дорослих (див. розділ «Фармакокінетика»):

- гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доцільною;

- кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доцільною;

Терапію препаратом Фуцис® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень, однак після отримання результатів досліджень протифефекційну терапію потрібно скоригувати відповідним чином.

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

Противопозання.

- Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

- Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово в 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, цизаприди, астемізолу, пімозіду, хінідину та еритроміцину), див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Противопозання сумісне застосування флуконазолу та нижчеазначених лікарських засобів.

Цизаприд: повідомляли про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд. Одночасне застосування 200 мг флуконазолу 1 раз на добу та 200 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 «Противопозання»).

Терфенадин: через випадки розвитку тяжких серцевих аритмій, спричинених подовженням інтервалу QTc, у пацієнтів, які застосовували азольні протигрибкові засоби одночасно з терфенадином, були проведені дослідження взаємодії цих препаратів. При застосуванні флуконазолу у дозі 200 мг на добу не було виявлено подовження інтервалу QTc. При застосуванні флуконазолу в дозах 400 мг на добу або вище значно підвищує рівень терфенадину в плазмі крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Сумісне застосування флуконазолу в дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане (див. розділ «Противопозання»). При застосуванні флуконазолу в 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 підвищенням концентрації астемізолу в 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 «Противопозання»).

Пімозид: одночасне застосування флуконазолу з пімозидом може призвести до інгібування метаболізму пімозіду, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищена концентрація пімозіду в плазмі крові може призвести до подовження інтервалу QT та в рідкісних випадках – до пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу з пімозидом протипоказане (див. розділ «Противопозання»).

Хінідин: одночасне застосування флуконазолу та хінідину може призводити до інгібування метаболізму хінідину, хоча відповідних досліджень *in vitro* та *in vivo* не проводили. Підвищення хінідину було пов'язане з подовженням інтервалу QT та в рідкісних випадках – пароксизмальною шлуночковою тахікардією типу «пірует». Одночасне застосування флуконазолу з хінідиним протипоказане (див. розділ «Противопозання»).

Еритроміцин: одночасне застосування флуконазолу з еритроміцином може призводити до підвищення ризику кардіотоксичності (подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует») та, як наслідок, до раптової коронарної смерті. Одночасне застосування флуконазолу та еритроміцину протипоказане (див. розділ «Противопозання»).

Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та нижчеазначених лікарських засобів.

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

Сумісне застосування флуконазолу та нижчеазначених лікарських засобів вимагає обережності.

Амідарон: одночасне застосування флуконазолу з амідароном може призвести до подовження інтервалу QT. При необхідності сумісного застосування флуконазолу та амідарону необхідно дотримуватися обережності, особливо при застосуванні флуконазолу у високих дозах (800 мг). Сумісне застосування флуконазолу та нижчеазначених лікарських засобів вимагає обережності та коригування дози.

Вплив інших лікарських засобів на флуконазол.

Клінічно значущого впливу на абсорбцію флуконазолу при його пероральному застосуванні не мають одночасний прийом їжі, циметидин, антациди, а також променева терапія усієї ділянки тіла (при пересадці кісткового мозку).

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, потрібно розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу.

Гідрохлоротиазид: у дослідженні фармакокінетичної взаємодії одночасне багаторазове застосування гідрохлоротиазиду у здорових добровольців, які отримували флуконазол, підвищувало концентрацію флуконазолу в 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 поірним інгібітором цитохрому P450 (CYP) ізоферменту 2C9 та 3A4. Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту CYP2C19. На додаток до спостережуваної/документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у пацієнтів крові концентрації інших сполук, що метаболізуються, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосувати такі комбінації препаратів потрібно з обережністю, при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта. Пригнічування дії флуконазолу на ферменти зберігається протягом 4–5 днів після його застосування у зв'язку з його тривалим періодом напіввиведення (див. розділ «Противопозання»).


Аб्रोцитиніб: флуконазол (інгібітор CYP2C19, 2C9, 3A4) підвищував експозицію активної частини аброцитинібу на 155%. При одночасному застосуванні флуконазолом слід відкоригувати дозу аброцитинібу згідно з його інструкцією щодо призначення.

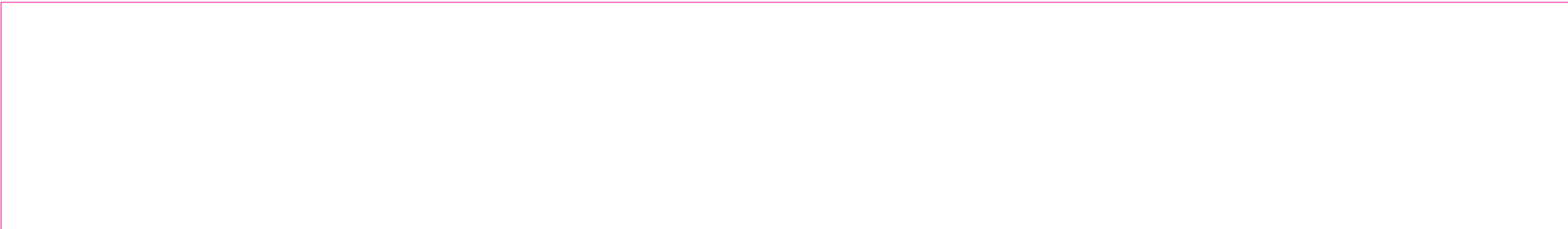
Альфантаніл: одночасне застосування флуконазолу в дозі 400 мг та альфантанілу в дозі 20 мкг/кг внутрішньовенно супроводжується двократним збільшенням показника АUC, (можливо, через інгібування CYP3A4). Це зумовлює необхідність у коригуванні дози альфантанілу.

Амітріптілін, норітріптілін: флуконазол посилює дію амітріптіліну та норітріптіліну. Рекомендується вимірювати концентрації 5-норітріптіліну та/або S-амітріптіліну на початку комбінованої терапії та через 1 тиждень після її початку. У разі необхідності треба відкоригувати дозу амітріптіліну чи норітріптіліну.

Амфотерицин В: одночасне застосування флуконазолу та амфотерицину В інфікованим мишем із нормальним імунітетом та інфікованим мишем зі зниженим імунітетом призвело до таких результатів: невеликий адитивний протигрибковий ефект при системній інфекції *C. albicans*, відсутність взаємодії при внутрішньочеревній інфекції *Cryptococcus neoformans* та антагонізм двох препаратів при системній інфекції *Aspergillus fumigatus*. Клінічне значення цих результатів невідоме.

Антикоагулянти: як і при застосуванні інших азольних протигрибкових засобів, при одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомляли про випадки розвитку кровотеч (гематома, носова кровотеча, шлуночково-шлункова кровотеча, гематури та мелена) на тлі подовження протромбінового часу. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу, імовірно, внаслідок пригнічення метаболізму

	PACKING MATERIAL SPECIFICATION	
PRODUCT NAME: FUSYS® 150 MG 1 TABLETS INSERT_ UKRAINE	COUNTRY: UA	
MATERIAL CODE: 4000608	A/W CODE: 30060816000802B	SPECIFICATIONS: BIBLE PAPER
DIMENSION: OPEN SIZE 365X520 MM, BOOKLET SIZE 45X45 MM		
SUPERSEDED A/W CODE: 30060816000802A	COLORS:	
REASON FOR CHANGE A/W: VARIATIONS	BLACK	
NOTE: EXISTING HARD & SOFT COPY SHIFT IN OBSOLETE FOLDER		



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 в 1,8 разу. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації.
Еверолімус: флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу в сироватці крові через пригнічення CYP3A4.
Сиролімус: флуконазол підвищує концентрацію сиролімусу в плазмі крові. Імовірно, шляхом пригнічення метаболізму сиролімусу ферментом CYP3A4 та P-глікопротеїном. Ці препарати можна застосовувати одночасно за умови коригування дози сиролімусу залежно від рівня концентрації та ефектів від прийому препаратів.

Такролімус: флуконазол може підвищувати концентрації такролімусу в сироватці крові до 5 разів при його пероральному застосуванні через пригнічення метаболізму такролімусу ферментом CYP3A4 у мишичнику. При внутрішньовенному застосуванні такролімусу не спостерігалось значних змін фармакокінетики. Підвищені рівні такролімусу асоціюються з нефротоксичністю. Дозу такролімусу для перорального застосування потрібно знижувати залежно від концентрації такролімусу.
Лозартан: флуконазол пригнічує перетворення лозартану до його активного метаболіту (E-31 74), що зумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Рекомендовано здійснювати постійний моніторинг артеріального тиску в пацієнтів.
Луразидон: помірні інгібітори CYP3A4, такі як флуконазол, можуть підвищувати концентрацію луразидону в плазмі крові. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування, слід зменшити дозу луразидону, як зазначено в його інструкції для медичного застосування.
Метадон: флуконазол може підвищувати концентрацію метадону в 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 відповідними показниками при застосуванні тільки рацемічного ібупрофену. Флуконазол потенційно здатний підвищувати системну експозицію інших НПЗП, що метаболізуються CYP2C9 (наприклад, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може знадобитися коригування дози НПЗП.
Фенітоїн: флуконазол пригнічує метаболізм фенітоїну в печінці. Одночасне багаторазове застосування 200 мг флуконазолу та 250 мг фенітоїну внутрішньовенно призводить до підвищення AUC₀₋₁₂ фенітоїну на 75 % та C_{max} на 128 %. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів потрібно постійно моніторити концентрації фенітоїну в сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну.
Преднізон: повідомляли 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, імовірно, 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 потрібно 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 ферментом CYP3A4 та через інгібування P-глікопротеїну. Взаємодії між флуконазолом та саквінавіром/ритонавіром не досліджували, тому вони можуть бути більш вираженими. Може бути необхідним коригування дози саквінавіру.
Похідні сульфоніلسе-очевини: одночасне застосування флуконазолу з пероральними похідними сульфонілсечовини (хлорпроламід, глібенкламід, гіпілізид та толбутамід) призводило до пролонгування періоду їх напіввиведення. Рекомендється проводити частий контроль цукру в крові та відповідним чином знижувати дозу похідних сульфонілсечовини при одночасному застосуванні з флуконазолом.
Теопілін: застосування флуконазолу по 200 мг протягом 14 днів призвело до зниження середнього кліренсу теопіліну у плазмі крові на 18 %. За пацієнтами, які застосовують теопілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теопіліну з інших причин, треба встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теопіліну. Терапію потрібно змінити при появі ознак токсичності.
Тодацитиніб: вплив тодацитинібу зростає при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які призводять до помірного інгібування CYP3A4 та потужного інгібування CYP2C19 (наприклад флуконазол). Тому рекомендовано знизити дозу тодацитинібу до 5 мг один раз на добу в комбінаціях із цими препаратами.

Толпатан: експозиція толпатану (субстрату CYP3A4) значно збільшується (200% AUC; 80% C_{max}) при його одночасному застосуванні з флуконазолом (помірний інгібітор CYP3A4), та, відповідно, зростає ризик виникнення таких побічних реакцій як посилення діурезу, зневоднення і гостра ниркова недостатність. У разі одночасного застосування, доза толпатану повинна бути зменшена відповідно до його інструкції, а за пацієнтом потрібно спостерігати щодо появи побічних реакцій.
Алкоголіди барвіну: флуконазол, імовірно, через інгібування CYP3A4 може спричинити підвищення концентрації алкоголідів барвіну в плазмі крові (наприклад, вінкристину та вінбластину), що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів.
Вітамін А: повідомляли, що у пацієнта, який одночасно застосовував трансретіноєву кислоту (кислотна форма вітаміну А) та флуконазол, спостерігалась побічна реакція з боку ЦНС у формі псевдотумору головного мозку, що зник після відміни флуконазолу. Ці лікарські засоби можна застосовувати одночасно, але треба пильнотити 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 дня та флуконазолу перорально (400 мг у перший день, потім по 200 мг кожні 24 години протягом 4 днів) призвело до підвищення C_{max} та AUC вориконазолу в середньому до 57 % (90 % ДІ: 20 %, 107 % та 79 % (90 % ДІ: 40 %, 128 %) відповідно. Невідомо, чи призводить збільшення дози та/або частоти застосування вориконазолу або флуконазолу до усунення такого ефекту. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу потрібно 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, потрібно спостерігати щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. Можна розглянути доцільність зниження дози зидовудину.
Азитроміцин: при одночасному пероральному разовому застосуванні азитроміцину та флуконазолу в дозах 1200 мг та 800 мг відповідно, жодних значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

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

Особливості застосування.
Дерматофітія. Відомо, що при застосуванні флуконазолу для лікування дерматофітії у дітей останній не перевищує гризофульвін за ефективністю і загальний показник ефективності становить менше 20 %. Тому флуконазол не можна застосовувати для лікування дерматофітії.
Криптококоз. Довказ ефективності флуконазолу для лікування криптококозу інших локалізацій (наприклад, легеневого криптококозу та криптококозу шкіри) недостатньо, тому рекомендації щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.
Глибокі ендемічні мікози. Довказ ефективності флуконазолу для лікування інших форм ендемічних мікозів, таких як паракриптоїдіомікоз, гістоплазмоз та широко-лімфатичний споротрихоз, недостатньо, тому рекомендації щодо дозового режиму для лікування таких захворювань немає.
Ниркова система. Пацієнтам із порушенням функції нирок препарат потрібно 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 у підрозділі *Вплив флуконазолу на інші лікарські засоби* розділу «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».
Гепатобілярна система. Пацієнтам із порушенням функції печінки препарат потрібно застосовувати з обережністю. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими 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 спостерігалося відділення результатів функціональних проб печінки, потрібно встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.
Пацієнти треба проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражене астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому разі застосування флуконазолу потрібно негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.
Серцево-судинна система. Деякі азолі, зокрема й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол спричиняє подовження інтервалу QT шляхом інгібування струму іонів через калієві канали внутрішнього випрямлення (Ік_r). Подовження інтервалу QT, спричинене іншими лікарськими засобами (такими як аміодарон), може посилюватися внаслідок інгібування ферменту CYP3A4 цитохрому P450. Повідомляли про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електричного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT. Пацієнти з гіпокаліємією та тяжкою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Флуконазол треба з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QTc та метаболізується за допомогою ферменту CYP3A4 цитохрому P450, протиположне (див. розділи «Протиположання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
Галопантрин. Галопантрин є субстратом ферменту CYP3A4 і пролонгує інтервал QTc при застосуванні у рекомендованих терапевтичних дозах. Одночасне застосування галопантрину 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 екофіліативних шкірних реакцій як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS). Пацієнти, хворі на СНД, більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта з поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату треба припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у разі розвитку бульозних висипань або мультиформної еритми застосування флуконазолу потрібно припинити.
Гіперчутливість. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Протиположання»)
Цитохром P450. Флуконазол є помірним інгібітором ферментів CYP2C9 та CYP3A4. Також флуконазол є помірним інгібітором ферменту CYP2C19. Треба спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують флуконазол та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються з участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
Терфенадин. Потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта при одночасному застосуванні терфенадину та флуконазолу в дозі менше 400 мг на добу (див. розділи «Протиположання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
Кандидоз. Дослідження показали зростання поширеності інфекцій виду *Candida* відмінних від *C. albicans*. Вони часто є природно резистентними (наприклад, *C. krusei* та *C. auris*) або демонструють знижену чутливість до флуконазолу (*C. glabrata*). Такі інфекції можуть потребувати альтернативної протигрибкової терапії через неефективність лікування. Тому рекомендується враховувати поширеність резистентності різних видів *Candida* до флуконазолу.
Допоміжні речовини.
Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, треба проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.
Одна таблетка лікарського засобу Фузис® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто препарат практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність.
За даними обсерваційного дослідження, існує підвищений ризик спонтанного аборту у жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру вагітності.
Дані щодо кількох тисяч вагітних жінок, які отримували лікування флуконазолом у кумулятивній дозі ≤ 150 мг у першому триместрі, демонструють відсутність зростання загального ризику вад розвитку плоду. В одному великому спостережому когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі було пов'язане з невеликим підвищеним ризиком вад розвитку скелетно-м'язової системи, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози ≤ 450 мг, порівняно з жінками, які отримували азолі місцевої дії, і приблизно 4 додатковими випадками на 1000 жінок, які отримували кумулятивні дози більше 450 мг. Скорогований відносний ризик становив 1,29 (95 % ДІ: 1,05–1,58) для дози флуконазолу 150 мг перорально та 1,98 (95 % ДІ: 1,23–3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.
Повідомлялося про чисельні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стгача, плевропомемевий синдроз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг/добу) протягом прийнятних трьох або більше місяців для лікування коңдідіозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.
Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.
Після застосування одноразової дози або прилиняття курсу лікування перед настанням вагітності рекомендується період виведення тривалістю близько 1 тижня (що відповідає 5-6 періодам напіввиведення).
Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та корототривалі 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 інфекції, 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 Фузис® і будь-які потенційні побічні ефекти препарату Фузис® 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 флуконазолу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Пацієнти потрібно поінформувати про можливість розвитку запаморочення або судо́м (див. розділ «Побічні реакції» під час застосування препарату. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.
Препарат застосовувати перорально. Прийом препарату не залежить від прийому їжі.
Дорослі.
Препарат застосовувати в дозі 150 мг одноразово.
Пацієнти літнього віку.
При відсутності ознак порушення функцій нирок для лікування цієї категорії пацієнтів застосовувати звичайну дозу для дорослих.
Порушення функцій нирок.
Флуконазол виводиться переважно з сечою у незміненому вигляді. При одноразовому застосуванні флуконазолу коригувати дозу цієї категорії пацієнтів не потрібно.
Порушення функцій печінки.
Флуконазол потрібно 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, незважаючи на вичерпні дані щодо застосування флуконазолу дітям. Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), потрібно застосовувати звичайні дози для дорослих.
Передозування.
Симптоми: галюцинації та параноїдальна поведінка.
Лікування: симптоматичне (у тому числі промивання шлунка й підтримуюча терапія). Флуконазол виводиться переважно з сечою, тому форсований діурез може прискорити виведення препарату. Сеанс гемодіалізу тривалістю 3 години зніжує рівень флуконазолу у плазмі крові приблизно на 50 %.

Побічні реакції.
Повідомляли про медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS), асоційовану зі застосуванням флуконазолу (див. розділ «Особливості застосування»)
Найчастіше від ≥1/100 до <1/100 повідомлялося про такі побічні реакції: головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), луноїної фосфатази крові та висипання.
Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100), рідко (від ≥1/10000 до <1/10000), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).
З боку системи крові та лімфатичної системи.
Нечасто: анемія.
Рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.
З боку імунної системи.
Рідко: анафілаксія.
З боку метаболізму та харчування.
Нечасто: зникнення апетиту.
Рідко: гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіпокаліємія.
З боку психіки.
Нечасто: безсоння, сонливість.
З боку нервової системи.
Часто: головний біль.
Нечасто: судоми, запаморочення, парестезії, порушення смаку.
Рідко: тремор.
З боку органів слуху та рівноваги.
Нечасто: вертиго.
З боку серця.
Рідко: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку шлуночко-кишкового тракту.
Часто: біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання.
Нечасто: запор, диспепсія, метеоризм, сухість у роті.
З боку гепатобілярної системи.
Часто: підвищення рівнів АЛТ, АСТ, луноїної фосфатази в крові (див. розділ «Особливості застосування»)
Нечасто: холестаз, жовтяниця, підвищення рівня білірубину (див. розділ «Особливості застосування»)
Рідко: печінкова недостатність, гепатоектопілярний некроз, гепатити, гепатоектопілярне ураження (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку шкіри та підшкірної клітковини.
Часто: висипання (див. розділ «Особливості застосування»)
Нечасто: свербіж, медикаментозний дерматит (включаючи фіксований медикаментозний дерматит), кров'яняк, підвищене потовиділення (див. розділ «Особливості застосування»)
Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, екзофіліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція (див. розділ «Особливості застосування»)
Частота невідома: медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS).
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.
Нечасто: міалгія.
Зазальні порушення та реакції у місці введення.
Нечасто: підвищена втомлюваність, нездужання, астения, гарячка.

Діти
Частота та характер побічних реакцій та відхиень лабораторних показників у дітей, які фіксувалися під час клінічних досліджень, крім генітального кандидозу, є порівняними з такими у дорослих.
Повідомлення про підозрювані побічні реакції.
Повідомлення про побічні реакції після рестрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагледу за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.
Зберігати при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 1 таблетці у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.
Без рецепта.

Виробник.
KUSUM ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/
KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
СП-289 (А), PIKCO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Раджастан), Індія/
SP-289 (А), RICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

Дата останнього перегляду. 28.11.2023.