ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Екзиста

(Egzysta)

Склад:

діюча речовина: прегабалін;

1 капсула містить 75 мг, 150 мг або 300 мг прегабаліну;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк;

оболонка капсули: заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин (для капсул по 75 мг і 300 мг); титану діоксид (Е 171), желатин (для капсул по 150 мг).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

- капсули тверді по 75 мг: тверді желатинові капсули розміру 4, кришка капсули непрозора червоно-коричневого кольору, корпус непрозорий білого кольору з чорним відтиском «75 mg», містять порошок білого або майже білого кольору;

- капсули тверді по 150 мг: тверді желатинові капсули розміру 2, кришка та корпус капсули непрозорі білого кольору, містять порошок білого або майже білого кольору;

- капсули тверді по 300 мг: тверді желатинові капсули розміру 0, кришка капсули непрозора коричнево-червоного кольору, корпус капсули непрозорий білого кольору, містять порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Анальгетики. Інші анальгетики та жарознижувальні засоби. Гебапентоїдні. Прегабалін. Код АТХ N02BF02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Діюча речовина — прегабалін, що є аналогом гамма-аміномасляної кислоти [(S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота].

Механізм дії

Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею a_2–d білка потенціалзалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі (ЦНС).

Клінічна ефективність і безпечність

Нейропатичний біль

Під час досліджень була продемонстрована ефективність лікарського засобу для лікування діабетичної нейропатії, постгерпетичної невралгії та ураження спинного мозку. Ефективність препарату при інших видах нейропатичного болю не вивчали.

Прегабалін вивчали у процесі 10 контрольованих клінічних досліджень тривалістю до 13 тижнів з режимом дозування препарату 2 рази на добу та у процесі досліджень тривалістю до 8 тижнів з режимом дозування 3 рази на добу. Загалом профілі безпеки та ефективності для режимів дозування 2 рази на добу і 3 рази на добу були подібними.

Під час клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів, у яких лікарський засіб застосовували для лікування нейропатичного болю, зменшення болю периферичного та центрального походження спостерігалося після першого тижня та зберігалося протягом усього періоду лікування.

У процесі контрольованих клінічних досліджень периферичного нейропатичного болю у 35 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося покращання на 50 % за шкалою оцінки болю. Серед пацієнтів, у яких не виникала сонливість, таке покращання спостерігалося у 33 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 18 % пацієнтів із групи плацебо. Серед пацієнтів, у яких виникала сонливість, частка пацієнтів, які відповіли на терапію, становила 48 % у групі прегабаліну та 16 % у групі плацебо.

У процесі контрольованого клінічного дослідження нейропатичного болю центрального походження у 22 % пацієнтів, які приймали прегабалін, та у 7 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося покращання на 50 % за шкалою оцінки болю.

Епілепсія

Комбінована терапія. Прегабалін вивчали у процесі 3 контрольованих клінічних досліджень тривалістю 12 тижнів з режимом дозування 2 рази на добу або 3 рази на добу. Загалом профілі безпеки й ефективності для режимів дозування 2 рази на добу і 3 рази на добу були подібними.

Зменшення частоти судомних нападів спостерігалося вже на першому тижні.

Діти. Ефективність та безпека застосування прегабаліну як допоміжного засобу при епілепсії для дітей віком до 12 років та для підлітків не встановлені. Побічні реакції, що спостерігалися у дослідженні з вивчення фармакокінетики та переносності, до якого були залучені пацієнти віком від 3 місяців до 16 років (n = 65), були подібні до побічних реакцій у дорослих. За результатами 12-тижневого плацебоконтрольованого дослідження за участю 295 педіатричних пацієнтів віком від 4 до 16 років та 14-денного плацебоконтрольованого дослідження за участю 175 педіатричних пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років, проведеного для оцінки ефективності та безпеки прегабаліну як

допоміжної терапії при вогнищевих нападах, а також двох відкритих досліджень безпеки тривалістю 1 рік за участю 54 та 431 педіатричного пацієнта відповідно віком від 3 місяців до 16 років з епілепсією, встановлено, що такі побічні реакції, як піреxсія та інфекції верхніх дихальних шляхів, у дітей виникали частіше, ніж у дорослих пацієнтів з епілепсією (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

У 12-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні дітям (віком від 4 до 16 років) призначали прегабалін по 2,5 мг/кг/добу (максимум 150 мг на добу), по 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг на добу) або плацебо. Принаймні 50 % зменшення парціальних судомних нападів порівняно з початковим рівнем спостерігалося у 40,6 % пацієнтів, яким застосовували прегабалін у дозі 10 мг/кг на добу (p = 0,0068 порівняно з плацебо), 29,1 % пацієнтів, яким застосовували прегабалін у дозі 2,5 мг/кг/добу (p = 0,2600 порівняно з плацебо), та 22,6 % тих, хто отримував плацебо.

У 14-денному плацебоконтрольованому дослідженні педіатричним пацієнтам (віком від 1 місяця до <4 років) було призначено прегабалін по 7 мг/кг/добу, по 14 мг/кг/добу або плацебо. Середня частота нападів протягом 24 годин на початку та під час останнього відвідування становила відповідно 4,7 та 3,8 при застосуванні прегабаліну 7 мг/кг/добу, 5,4 та 1,4 при застосуванні прегабаліну 14 мг/кг/добу і 2,9 та 2,3 у групі плацебо. Прегабалін у дозі 14 мг/кг/добу значно зменшував логарифмічно перетворену частоту нападів порівняно з плацебо (p = 0,0223); прегабалін у дозі 7 мг/кг/добу не показав покращення порівняно з плацебо.

У 12-тижневому плацебоконтрольованому дослідженні пацієнтів із первинними генералізованими тоніко-клонічними (ПГТК) нападами 219 пацієнтам віком від 5 до 65 років (з них 66 осіб віком від 5 до 16 років) було призначено прегабалін у дозі 5 мг/кг/добу (максимум 300 мг/добу) або 10 мг/кг/добу (максимум 600 мг/добу) чи плацебо як допоміжну терапію. Принаймні 50 % зменшення частоти ПГТК нападів спостерігалося у 41,3 %, 38,9 % та 41,7 % пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 5 мг/кг/добу, прегабалін у дозі 10 мг/кг/добу та плацебо відповідно.

Монотерапія (для пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням). Прегабалін вивчали у процесі 1 контрольованого клінічного дослідження тривалістю 56 тижнів з режимом дозування 2 рази на добу. При застосуванні прегабаліну не було досягнуто не меншої ефективності порівняно зі застосуванням ламотриджину, згідно з оцінкою через 6 місяців кінцевої точки — відсутності судомних нападів. Прегабалін і ламотриджин були однаково безпечними та добре переносилися.

Генералізований тривожний розлад

Прегабалін вивчали у процесі 6 контрольованих досліджень тривалістю 4–6 тижнів, одного дослідження тривалістю 8 тижнів з участю пацієнтів літнього віку та одного тривалого дослідження з вивчення профілактики рецидиву з подвійно сліпою фазою профілактики рецидиву тривалістю 6 місяців.

Зменшення симптомів генералізованого тривожного розладу відповідно до шкали Гамільтона для оцінки тривожності (HAM-A) спостерігалося вже на тижні 1.

У процесі контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 4–8 тижнів) у 52 % пацієнтів, яким застосовували прегабалін, та у 38 % пацієнтів із групи плацебо спостерігалося покращання не менше ніж на 50 % за загальною кількістю балів за шкалою HAM-A від початкового рівня до

кінцевої точки.

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які застосовували прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків це явище зникало при продовженні терапії. Офтальмологічне обстеження (зокрема перевірка гостроти зору, формальна перевірка поля зору та дослідження очного дна при розширеній зіниці) у рамках контрольованих клінічних досліджень було проведено у понад 3 600 пацієнтів. Серед цих пацієнтів гострота зору погіршилася у 6,5 % пацієнтів у групі прегабаліну та у 4,8 % пацієнтів у групі плацебо. Зміни поля зору виявлено у 12,4 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 11,7 % пацієнтів із групи плацебо. Зміни очного дна виявлені у 1,7 % пацієнтів, які застосовували прегабалін, та у 2,1 % пацієнтів групи плацебо.

Фіброміалгія

Ефективність прегабаліну була встановлена в одному 14-тижневому подвійно сліпому плацебоконтрольованому мультицентровому дослідженні (F1) та в одному 6-тижневому рандомізованому дослідженні скасування (F2). У ці дослідження залучалися пацієнти з діагнозом «фіброміалгія» на основі критеріїв Американського коледжу ревматології (поширений біль протягом 3 місяців в анамнезі та біль щонайменше в 11 з 18 специфічних больових точок). Дослідження продемонстрували зниження болю за візуальною аналоговою шкалою. Покращення додатково було продемонстровано за загальною оцінкою пацієнта та за опитуванням щодо впливу фіброміалгії.

Діти. Було проведено плацебоконтрольоване дослідження тривалістю 15 тижнів за участю 107 дітей віком 12–17 років з фіброміалгією, яким застосовували прегабалін у дозі 75–450 мг на добу. За результатами оцінки первинної кінцевої точки ефективності (зміна загальної інтенсивності болю від базового рівня до тижня 15; розраховано за допомогою 11-бальної шкали оцінювання) було продемонстровано чисельно більше покращення стану пацієнтів, які отримували прегабалін, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо, але це покращення не досягло статистичної значущості. Найчастішими побічними реакціями, які спостерігалися у клінічних дослідженнях, були запаморочення, нудота, головний біль, збільшення маси тіла та стомлюваність. Загальний профіль безпеки у підлітків був подібним до такого у дорослих із фіброміалгією.

Фармакокінетика

Фармакокінетичні показники прегабаліну в рівноважному стані були подібними у здорових добровольців, пацієнтів з епілепсією, які приймали протиепілептичні препарати, та у пацієнтів із хронічним болем.

Абсорбція

Прегабалін швидко всмоктується при прийомі натще і досягає максимальної концентрації у плазмі крові протягом 1 години після одноразового або багаторазового застосування. Розрахована біодоступність прегабаліну при пероральному застосуванні становить ≥ 90 % і не залежить від дози. При багаторазовому застосуванні рівноважний стан досягається через 24–48 годин. Швидкість всмоктування прегабаліну знижується у разі одночасного прийому з їжею, що призводить до зменшення максимальної концентрації (C_{max}) приблизно на 25–30 % і

подовження часу досягнення максимальної концентрації (t_{max}) приблизно до 2,5 годин. Однак прийом прегабаліну одночасно з їжею не мав клінічно значущого впливу на ступінь його абсорбції.

Розподіл

У процесі доклінічних досліджень було показано, що прегабалін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у мишей, щурів і мавп. Встановлено, що прегабалін проникає крізь плаценту у щурів і виділяється в молоко щурів у період лактації. У людини об'єм розподілу прегабаліну після перорального застосування становить приблизно 0,56 л/кг. Прегабалін не зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм

У людини прегабалін зазнає незначного метаболізму. Після введення дози міченого радіоактивною міткою прегабаліну приблизно 98 % радіоактивної речовини виводилося зі сечею у вигляді незміненого прегабаліну. Частка N-метильованої похідної прегабаліну — основного метаболіту препарату, що визначався в сечі, — становила 0,9 % від введеної дози. Під час доклінічних досліджень не відбувалося рацемізації S-енантіомера прегабаліну в R-енантіомер.

Прегабалін виводиться зі системного кровотоку в незміненому вигляді, переважно нирками. Середній період напіввиведення прегабаліну становить 6,3 години. Плазмовий та нирковий кліренс прегабаліну прямо пропорційні кліренсу креатиніну (див. підрозділ «Ниркова недостатність» нижче).

Пацієнтам із порушеннями функції нирок або пацієнтам на гемодіалізі потрібна корекція дози лікарського засобу (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика прегабаліну є лінійною для всього рекомендованого діапазону доз. Варіабельність фармакокінетики прегабаліну серед пацієнтів є низькою (< 20 %). Фармакокінетика при багаторазовому застосуванні є передбачуваною на підставі даних, отриманих при застосуванні одноразової дози. Отже, немає потреби в плановому контролі концентрації прегабаліну у плазмі крові.

Стать

Результати клінічних досліджень свідчать про відсутність клінічно значущого впливу статі на концентрацію прегабаліну в плазмі крові.

Ниркова недостатність

Кліренс прегабаліну прямо пропорційний до кліренсу креатиніну. Крім цього, прегабалін ефективно видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу (після 4 годин гемодіалізу концентрація прегабаліну в плазмі крові зменшується приблизно на 50 %). Оскільки препарат виводиться в основному нирками, пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно зменшувати дозу препарату, а після гемодіалізу застосовувати додаткову дозу (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

Спеціальних фармакокінетичних досліджень у пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилося. Оскільки прегабалін не зазнає значного метаболізму та виводиться зі сечею переважно у незміненому вигляді, то малоймовірно, щоб порушення функції печінки мало значущий вплив на концентрацію прегабаліну у плазмі крові.

Діти

Фармакокінетику прегабаліну оцінювали у дітей з епілепсією (вікові групи: від 1 до 23 місяців, від 2 до 6 років, від 7 до 11 років і від 12 до 16 років) при застосуванні доз 2,5 мг/кг/добу, 5 мг/кг/добу, 10 мг/кг/добу та 15 мг/кг/добу у процесі дослідження з вивчення фармакокінетики та переносності.

Після перорального застосування прегабаліну дітям натще t_{max} в плазмі крові був у цілому аналогічним у всіх вікових групах і становив від 0,5 години до 2 годин після прийому.

Значення C_{max} і площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC) прегабаліну зростали лінійно зі збільшенням дози в кожній віковій групі. У дітей з масою тіла до 30 кг значення AUC було нижчим на 30 %, що зумовлено збільшенням на 43 % кліренсу, скоригованого за масою тіла, у цих пацієнтів порівняно з пацієнтами з масою тіла ≥ 30 кг.

Кінцевий період напіввиведення прегабаліну становив у середньому приблизно 3–4 години у дітей віком до 6 років та 4–6 годин у дітей віком від 7 років.

У процесі популяційного фармакокінетичного аналізу було показано, що кліренс креатиніну був значущою коваріатою для кліренсу перорального прегабаліну, а маса тіла була значущою коваріатою для уявного об'єму розподілу перорального прегабаліну, і цей зв'язок був аналогічним у дітей і дорослих пацієнтів.

Фармакокінетику прегабаліну у пацієнтів віком до 3 місяців не вивчали (див. розділи «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку

Кліренс прегабаліну має тенденцію до зменшення з віком. Таке зменшення кліренсу прегабаліну при його застосуванні перорально узгоджується зі зменшенням кліренсу креатиніну, пов'язаним зі збільшенням віку. Пацієнтам із порушеннями функції нирок, пов'язаними з віком, може потребуватися зменшення дози прегабаліну (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Період грудного годування

Фармакокінетику прегабаліну при його застосуванні у дозі 150 мг кожні 12 годин (добова доза становить 300 мг) оцінювали у 10 жінок, які годували грудьми, щонайменше через 12 тижнів після пологів. Лактація не впливала або мала незначний вплив на фармакокінетику прегабаліну. Прегабалін проникав у грудне молоко, при цьому його середня концентрація у рівноважному стані становила приблизно 76 % від концентрації у плазмі крові матері. Розрахована доза, яку отримує немовля з грудним молоком (при середньому споживанні молока 150 мл/кг/добу) від жінки, яка приймає прегабалін у дозі 300 мг на добу або у максимальній дозі 600 мг на добу, становить 0,31 мг/кг/добу або 0,62 мг/кг/добу відповідно. Це становить приблизно 7 % від загальної добової дози, яку отримує мати, у перерахуванні на масу

тіла.

Клінічні характеристики

Показання

Нейропатичний біль. Лікарський засіб Екзиста показаний для лікування нейропатичного болю периферичного або центрального походження у дорослих.

Епілепсія. Лікарський засіб Екзиста показаний дорослим як додаткове лікування при парціальних судомних нападах, із вторинною генералізацією або без неї.

Генералізований тривожний розлад. Лікарський засіб Екзиста призначений для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих.

Фіброміалгія.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Оскільки прегабалін екскретується переважно у незміненому вигляді зі сечею, зазнає незначного метаболізму в організмі людини (≤ 2 % дози виділяється із сечею у формі метаболітів), не інгібує метаболізм інших препаратів *in vitro* і не зв'язується з білками плазми крові, то малоймовірно, що лікарський засіб може спричиняти фармакокінетичну взаємодію або бути об'єктом такої взаємодії.

Дослідження in vivo та популяційний фармакокінетичний аналіз

У дослідженнях *in vivo* не спостерігалося клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між прегабаліном і фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном чи етанолом. Популяційний фармакокінетичний аналіз продемонстрував, що пероральні протидіабетичні засоби, діуретики, інсулін, фенобарбітал, тіагабін і топірамат не мають клінічно значущого впливу на кліренс прегабаліну.

Пероральні контрацептиви норетистерон та (або) етинілестрадіол

Одночасне застосування прегабаліну з пероральними контрацептивами норетистероном та (або) етинілестрадіолом не впливає на фармакокінетику рівноважного стану жодного з цих препаратів.

Лікарські засоби, що впливають на ЦНС

Прегабалін може потенціювати ефекти етанолу та лоразепаму. У період постмаркетингового нагляду повідомляли про випадки дихальної недостатності, коми та летального наслідку у пацієнтів, які приймали прегабалін разом з опіоїдами та/або іншими лікарськими засобами, що пригнічують функцію ЦНС. Прегабалін, імовірно, посилює порушення когнітивних та основних

моторних функцій, які спричинені оксикодоном.

Взаємодії у пацієнтів літнього віку

Спеціальних досліджень фармакодинамічної взаємодії за участю добровольців літнього віку не проводили. Дослідження взаємодії лікарських засобів проводили лише у дорослих пацієнтів.

Особливості застосування

Пацієнти з цукровим діабетом

Відповідно до чинної клінічної практики, деякі пацієнти з цукровим діабетом, маса тіла яких збільшилася під час терапії прегабаліном, можуть потребувати корекції дози цукрознижувальних лікарських засобів.

Реакції гіперчутливості

Після виходу препарату на ринок повідомляли про розвиток реакцій гіперчутливості, зокрема про ангіоневротичний набряк. При виникненні таких симптомів ангіоневротичного набряку, як набряк обличчя, періоральний набряк або набряк верхніх дихальних шляхів, застосування прегабаліну слід негайно припинити.

Важкі шкірні побічні реакції

Під час лікування прегабаліном рідко повідомлялося про важкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса — Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, які можуть загрожувати життю або бути летальними. Під час призначення прегабаліну пацієнтів слід поінформувати про можливі прояви цих реакцій і уважно стежити за станом шкірних покривів. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що вказують на важкі шкірні реакції, треба негайно припинити прийом прегабаліну та розглянути альтернативне лікування (у разі необхідності).

Запаморочення, сонливість, втрата свідомості, сплутаність свідомості та порушення психіки

Застосування прегабаліну супроводжувалося появою запаморочення та сонливості, що може збільшити ризик травматичних випадків (падіння) у пацієнтів літнього віку. Також після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки втрати свідомості, сплутаності свідомості та порушення психіки. У зв’язку з цим пацієнтам слід рекомендувати бути обережними, поки їм не стануть відомі можливі ефекти цього лікарського засобу.

Розлади зору

Під час контрольованих досліджень нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які приймали прегабалін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Здебільшого це явище зникало при продовженні терапії. У процесі клінічних досліджень, у яких проводили офтальмологічне обстеження, частота випадків погіршення гостроти зору та зміни поля зору була вищою у пацієнтів, які отримували прегабалін, порівняно з пацієнтами із групи плацебо; частота виникнення змін очного дна була вищою у пацієнтів із групи плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Після виходу препарату на ринок також повідомляли про побічні реакції з боку органів зору,

зокрема про втрату зору, нечіткість зору або інші зміни гостроти зору, багато з яких були тимчасовими. Після припинення застосування прегабаліну ці симптоми з боку органів зору можуть зникнути або зменшитися.

Ниркова недостатність

Повідомлялося про випадки розвитку ниркової недостатності, яка іноді була оборотною після припинення застосування прегабаліну.

Скасування супутніх протиепілептичних препаратів

Наразі недостатньо даних щодо того, чи можна припиняти застосування супутніх протиепілептичних препаратів після того, як у результаті додавання прегабаліну до терапії буде досягнуто контроль судом, щоб перейти до монотерапії прегабаліном.

Застійна серцева недостатність

Після виходу препарату на ринок повідомляли про застійну серцеву недостатність у деяких пацієнтів, які приймали прегабалін. Така реакція спостерігалася здебільшого під час лікування прегабаліном нейропатичного болю у пацієнтів літнього віку з вже наявними серцево-судинними порушеннями. Таким пацієнтам прегабалін слід застосовувати з обережністю. Після припинення застосування прегабаліну це явище може зникнути.

Лікування нейропатичного болю центрального походження внаслідок ураження спинного мозку

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження, спричиненого ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій загалом, а також побічних реакцій з боку ЦНС, особливо сонливості. Це може бути пов’язано з адитивною дією супутніх лікарських засобів (наприклад, антиспастичних лікарських засобів), необхідних для лікування цього стану. Цю обставину слід брати до уваги, призначаючи прегабалін при такому стані.

Пригнічення дихання

Повідомляли про тяжке пригнічення дихання, пов’язане зі застосуванням прегабаліну. Пацієнти з розладами дихальної функції, респіраторними або неврологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, пацієнти, що одночасно приймають депресанти ЦНС, та особи літнього віку мають більший ризик розвитку цієї тяжкої побічної реакції. Такі пацієнти можуть потребувати коригування дози.

Суїцидальні думки

Повідомлялося про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували терапію протиепілептичними препаратами за деякими показаннями. За результатами метааналізу даних, отриманих у процесі рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також спостерігалося невелике підвищення ризику появи суїцидального мислення та поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий, а наявні дані не виключають можливості існування підвищеного ризику при застосуванні прегабаліну.

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки суїцидального мислення та поведінки у пацієнтів, які отримували прегабалін (див. розділ «Побічні реакції»).

Епідеміологічне дослідження із застосуванням дизайну самоконтролю (порівняння періодів лікування з періодами без лікування у окремого пацієнта) продемонструвало підвищений ризик нових проявів суїцидальної поведінки та летальних випадків через самогубство у пацієнтів, які отримували прегабалін.

Пацієнтам (та особам, які здійснюють догляд за ними) слід звернутися по медичну допомогу у разі появи ознак суїцидального мислення або поведінки. У таких випадках необхідно забезпечити ретельне спостереження за пацієнтом та розглянути доцільність відповідного лікування. У разі суїцидального мислення та поведінки слід також оцінити потребу потребу в скасуванні терапії прегабаліном.

Погіршення функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про явища, пов'язані з порушенням функції нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (непрохідність кишечнику, паралітична непрохідність кишечнику, запор), при застосуванні прегабаліну разом із лікарськими засобами, що можуть викликати запор, наприклад з опіоїдними анальгетиками. У разі одночасного застосування прегабаліну й опіоїдів слід вжити заходів для профілактики запорів (особливо у жінок та пацієнтів літнього віку).

Одночасне застосування з опіоїдними лікарськими засобами

Рекомендується дотримуватися обережності при призначенні прегабаліну одночасно з опіоїдами через ризик пригнічення функції ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). У дослідженні типу «випадок — контроль» серед осіб, які приймали опіоїди, виявлено, що ризик смерті, пов'язаної з опіоїдами, був вищим у пацієнтів, які отримували терапію прегабаліном одночасно з опіоїдом, порівняно з тими, хто приймав лише опіоїди (скориговане співвідношення шансів [сСШ] 1,68; 95 % довірчий інтервал [ДІ] 1,19–2,36). Такий підвищений ризик спостерігався при низьких дозах прегабаліну (≤ 300 мг: сСШ 1,52; 95 % ДІ 1,04–2,22) з тенденцією до збільшення ризику при високих дозах прегабаліну (> 300 мг: сСШ 2,55; 95 % ДІ 1,24–5,06).

Неправильне застосування, зловживання або залежність

Прегабалін може викликати лікарську залежність, яка може виникати під час застосування терапевтичних доз. Повідомлялося про випадки зловживання та неправильного застосування. Пацієнти зі зловживанням психоактивними речовинами в анамнезі мають вищий ризик неправильного застосування прегабаліну, зловживання та залежності, тому таким пацієнтам прегабалін слід застосовувати з обережністю. Перш ніж призначати прегабалін, слід ретельно оцінити ризик неправильного застосування, зловживання або залежності.

За пацієнтами, які отримують прегабалін, потрібно спостерігати для виявлення симптомів неправильного застосування прегабаліну, зловживання або залежності, таких як розвиток звикання, перевищення дози та поведінка, спрямована на отримання препарату.

Симптоми скасування

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном спостерігалися симптоми скасування препарату. Повідомляли про такі явища: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, нервозність, депресія, суїцідальні думки, біль, судоми, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на лікарську залежність. Поява симптомів скасування після припинення прийому прегабаліну може

вказувати на лікарську залежність (див. розділ «Побічні реакції»). Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

Якщо застосування прегабаліну необхідно припинити, рекомендується це робити поступово, протягом щонайменше 1 тижня незалежно від показання (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Судоми, зокрема епілептичний статус та великі судомні напади, можуть виникати під час терапії прегабаліном або невдовзі після її припинення.

Дані щодо припинення прийому прегабаліну після тривалого застосування вказують на те, що частота виникнення та ступінь тяжкості симптомів скасування можуть залежати від дози.

Енцефалопатія

При застосуванні прегабаліну повідомлялося про випадки енцефалопатії, переважно у пацієнтів зі супутніми захворюваннями, що можуть спровокувати енцефалопатію.

Жінки репродуктивного віку / контрацепція

Застосування лікарського засобу Екзиста у першому триместрі вагітності може спричинити серйозні вроджені дефекти у плода. Прегабалін не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли очікувана користь для матері явно переважає потенційний ризик для плода. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування.

Непереносність лактози

Екзиста містить лактозу. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносність галактози, лактазна недостатність або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку / контрацепція

Оскільки потенційний ризик для людини невідомий, жінки, здатні завагітніти, під час лікування прегабаліном повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітність

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Доведено, що прегабалін проникає крізь плаценту у щурів (див. розділ «Фармакокінетика»). Прегабалін може проникати через плаценту людини.

Дані скандинавського обсерваційного дослідження, де брало участь понад 2 700 вагітних, які приймали прегабалін у першому триместрі вагітності, показали більш високу поширеність великих вроджених вад розвитку серед педіатричної популяції (живих чи мертвонароджених дітей) у групі застосування прегабаліну порівняно з групою, яка його не застосовувала (5,9 % проти 4,1 %). Ризик вроджених вад розвитку серед дітей, чиї матері приймали прегабалін у

першому семестрі вагітності, був дещо вищим порівняно з групою, де не застосовували прегабалін (скоригований коефіцієнт поширеності 1,14, 95 % ДІ: 0,96–1,35), а також порівняно з групою, у якій застосовували ламотриджин (1,29, 1,01–1,65) або дулоксетин (1,39, 1,07–1,82). Аналіз конкретних вад розвитку показав вищий ризик виникнення вад розвитку нервової системи, очей, орофаціальних щілин, сечовивідних шляхів та статевих органів, але кількість випадків була невеликою, а статистичні оцінки — неточними.

Лікарський засіб не слід застосовувати в період вагітності без нагальної потреби (застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода).

Період грудного годування

Невелика кількість прегабаліну була виявлена у грудному молоці жінок. У зв’язку з цим слід повідомити жінкам, що годування грудьми не рекомендується під час застосування прегабаліну.

Фертильність

Клінічних даних щодо впливу прегабаліну на фертильність жінок немає.

Під час клінічного дослідження з вивчення впливу прегабаліну на рухливість сперматозоїдів здорові добровольці чоловічої статі отримували прегабалін у дозі 600 мг на добу. Після застосування препарату протягом 3 місяців жодного впливу на рухливість сперматозоїдів не виявлено.

У дослідженнях фертильності на щурах спостерігався небажаний вплив на репродуктивну функцію у самиць, а також на репродуктивну функцію та розвиток у самців. Клінічна значущість цих результатів невідома.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Екзиста може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Лікарський засіб може викликати запаморочення й сонливість і таким чином впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. У зв’язку з цим пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від керування транспортними засобами, від роботи зі складною технікою чи від іншої потенційно небезпечної діяльності, поки не стане відомо, чи впливає цей лікарський засіб на їхню здатність до такої діяльності.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Лікарський засіб Екзиста призначений виключно для перорального застосування.

Цей лікарський засіб можна приймати незалежно від вживання їжі.

Дози

Діапазон доз препарату може змінюватися у межах 150–600 мг на добу. Добову дозу розподіляти на 2 або 3 прийоми.

Нейропатичний біль

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносності препарату дозу можна збільшити до 300 мг на добу через 3–7 днів, а у разі потреби — до максимальної дози 600 мг на добу ще після 7 днів.

Епілепсія

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу, розподіленої на 2 або 3 прийоми. Залежно від індивідуальної відповіді та переносності препарату дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня лікування. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної — 600 мг на добу.

Генералізований тривожний розлад

Доза, яку розподіляють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися у межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переглядати необхідність продовження терапії.

Терапію прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від індивідуальної відповіді та переносності препарату дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня лікування. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної — 600 мг на добу.

Фіброміалгія

Рекомендована доза препарату для лікування фіброміалгії становить від 300 мг до 450 мг на добу. Лікування слід розпочинати зі застосування дози 75 мг 2 рази на добу (150 мг на добу). Залежно від ефективності та переносності, дозу можна збільшувати до 150 мг 2 рази на добу (300 мг на добу) протягом одного тижня. Для пацієнтів, для яких застосування дози 300 мг на добу є недостатньо ефективним, можна збільшити дозу до 225 мг 2 рази на добу (450 мг на добу). Хоча існує дослідження застосування дози 600 мг на добу, доказів того, що застосування цієї дози буде мати додаткову перевагу, немає; до того ж, така доза гірше переносилася. З огляду на дозозалежні побічні реакції застосування доз вище 450 мг на добу не рекомендується. Оскільки лікарський засіб Екзиста виводиться головним чином нирками, слід коригувати дозу для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Скасування прегабаліну

Відповідно до чинної клінічної практики, припиняти терапію прегабаліном рекомендується поступово, протягом щонайменше одного тижня, незалежно від показань.

Порушення функції нирок

Прегабалін виводиться зі системного кровотоку в незміненому вигляді, переважно нирками. Оскільки кліренс прегабаліну прямо пропорційний до кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»), зменшувати дозу пацієнтам із порушеннями функції нирок слід індивідуально, як зазначено у таблиці, відповідно до кліренсу креатиніну (CLcr), який визначають за формулою:

Прегабалін ефективно видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу (50 % препарату протягом 4 годин). Для пацієнтів на гемодіалізі добову дозу прегабаліну слід коригувати відповідно до функції нирок. Крім добової дози, одразу після кожної 4-годинної процедури гемодіалізу потрібно застосовувати додаткову дозу препарату (див. таблицю).

Таблиця

Корекція дози прегабаліну відповідно до функції нирок

Кліренс креатиніну (CL_{cr}) (мл/хв)	Загальна добова доза прегабаліну *		Режим дозування
	Початкова доза (мг на добу)	Максимальна доза (мг на добу)	
≥ 60	150	600	2 або 3 рази на добу
≥ 30 – < 60	75	300	2 або 3 рази на добу
≥ 15 – < 30	25**–50**	150	1 або 2 рази на добу
< 15	25**	75	1 раз на добу
Додаткова доза після гемодіалізу (мг)			
	25**	100	Однократна доза

* Загальну добову дозу (мг на добу) слід розподілити на декілька прийомів відповідно до режиму дозування, щоб отримати дозу для однократного прийому (мг/дозу).

Додаткова доза — це додаткова однократна доза.

** для можливості корекції дози застосовувати альтернативні лікарські засоби у відповідній дозі

Печінкова недостатність

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки необхідності у корекції дози немає (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Пацієнтам літнього віку через порушення функції нирок може бути потрібне зменшення дози прегабаліну (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Безпека та ефективність лікарського засобу Екзиста при його застосуванні дітям (віком до 18 років) не встановлені. Доступна на цей час інформація наведена у розділі «Побічні реакції», а також у розділах «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика», однак вона не дозволяє надати

рекомендації щодо дозування для цієї категорії пацієнтів.

Передозування

Після виходу препарату на ринок повідомлялося, що найчастішими побічними реакціями при передозуванні прегабаліну були сонливість, сплутаність свідомості, збудження та неспокій. Також спостерігалися судоми.

Рідко повідомлялося про випадки коми.

Лікування передозування прегабаліну полягає у загальних підтримувальних заходах та за потреби може включати гемодіаліз (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Побічні реакції

У клінічній програмі з дослідження прегабаліну його отримували понад 8 900 пацієнтів, з них 5 600 — учасники подвійно сліпих плацебоконтрольованих досліджень. Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями були запаморочення та сонливість. Побічні реакції зазвичай були легкого або помірного ступеня. В усіх контрольованих дослідженнях показник скасування препарату через побічні реакції становив 12 % серед пацієнтів, які приймали прегабалін, та 5 % серед пацієнтів, які отримували плацебо. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до припинення застосування прегабаліну, були запаморочення та сонливість.

Нижче наведені всі побічні реакції, що виникали частіше, ніж при застосуванні плацебо, та більше ніж у одного пацієнта. Ці побічні реакції перелічені за системами органів та за частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції представлені у порядку зниження ступеня їх проявів.

Зазначені побічні реакції також можуть бути пов’язані з перебігом основного захворювання та (або) супутнім застосуванням інших лікарських засобів.

Під час лікування нейропатичного болю центрального походження, спричиненого ураженням спинного мозку, збільшувалася частота побічних реакцій загалом, частота побічних реакцій з боку ЦНС, особливо сонливість (див. розділ «Особливості застосування»).

Додаткові побічні реакції, про які повідомлялося після виходу препарату на ринок, наведені нижче і позначені курсивом.

Інфекції та інвазії

Часто: назофарингіт.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: нейтропенія.

Порушення з боку імунної системи

Нечасто: гіперчутливість.

Рідко: ангіоневротичний набряк, алергічні реакції, анафілактоїдні реакції.

Порушення обміну речовин, метаболізму

Часто: підвищення апетиту.

Нечасто: втрата апетиту, гіпоглікемія.

Порушення з боку психіки

Часто: ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння, зниження лібідо.

Нечасто: галюцинації, панічні атаки, неспокій, збудження, депресія, пригнічений настрій, піднесений настрій, агресія, зміни настрою, деперсоналізація, утруднений добір слів, патологічні сновидіння, посилення лібідо, аноргазмія, апатія.

Рідко: розгальмовування, суїцидальна поведінка, суїцидальні думки.

Частота невідома: лікарська залежність.

Порушення з боку нервової системи

Дуже часто: запаморочення, сонливість, головний біль.

Часто: атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення пам’яті, порушення уваги, парестезія, гіпестезія, седативний ефект, порушення рівноваги, летаргія.

Нечасто: синкопе, ступор, міоклонія, втрата свідомості, психомоторна гіперактивність, дискінезія, постуральне запаморочення, інтенційний тремор, ністагм, порушення когнітивних функцій, порушення психіки, розлади мовлення, гіпорефлексія, гіперестезія, відчуття печіння, агевзія, загальне нездужання, апатія, навколоротова парестезія, міоклонус.

Рідко: судоми, паросмія, гіпокінезія, дисфагія, гіпалгезія, залежність, мозочковий синдром, синдром зубчастого колеса, кома, делірій, енцефалопатія, екстрапірамідний синдром, синдром Гієна — Барре, внутрішньочерепна гіпертензія, маніакальні реакції, параноїдні реакції, розлади сну, паркінсонізм.

Порушення з боку органів зору

Часто: нечіткість зору, диплопія, кон’юнктивіт.

Нечасто: втрата периферичного зору, порушення зору, набряк очей, дефекти поля

зору, зниження гостроти зору, біль в очах, астенопія, фотопсія, сухість в очах, підвищене сльозовиділення, подразнення очей, блефарит, порушення акомодації, крововилив в око, світлобоязнь, набряк сітківки.

Рідко: втрата зору, кератит, осцилопсія, зміна зорового сприйняття глибини, мідріаз, страбізм, яскравість зору, анізокорія, виразки рогівки, екзофтальм, параліч очного м’яза, ірит, кератокон’юнктивіт, міоз, нічна сліпота, офтальмоплегія, атрофія зорового нерва, набряк диска зорового нерва, птоз, увеїт.

Порушення з боку органів слуху та рівноваги

Часто: вертиго.

Нечасто: гіперакузія.

Порушення з боку серця

Нечасто: тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня, синусова брадикардія, застійна серцева недостатність.

Рідко: подовження інтервалу QT, синусова тахікардія, синусова аритмія.

Порушення з боку судин

Нечасто: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи, гіперемія, відчуття холоду в кінцівках.

Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння

Часто: фаринголарингеальний біль.

Нечасто: задишка, носова кровотеча, кашель, закладеність носа, риніт, хропіння, сухість слизової оболонки носа.

Рідко: набряк легень, стиснення у горлі, ларингоспазм, апное, ателектаз, бронхіоліт, гикавка, фіброз легенів, позіхання.

Частота невідома: пригнічення дихання.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Часто: блювання, нудота, запор, діарея, метеоризм, здуття живота, сухість у роті, гастроентерит.

Нечасто: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гіперсекреція слини, гіпестезія ротової порожнини, холецистит, холелітіаз, коліт, шлунково-кишкова кровотеча, мелена, набряк язика, ректальна кровотеча.

Рідко: асцит, панкреатит, набряк язика, дисфагія, афтозний стоматит, виразка стравоходу, періодонтальний абсцес.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів*.

Рідко: жовтяниця.

Дуже рідко: печінкова недостатність, гепатит.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: пролежні.

Нечасто: папульозне висипання, кропив’янка, гіпергідроз, свербіж, алопеція, сухість шкіри, екзема, гірсутизм, виразки шкіри, везикуло-бульозні висипання.

Рідко: синдром Стівенса — Джонсона, холодний піт, ексфоліативний дерматит, ліхеноїдний дерматит, меланоз, розлади з боку нігтів, петехіальний висип, пурпура, пустулярний висип, атрофія шкіри, некроз шкіри, шкірні та підшкірні вузлики, токсичний епідермальний некроліз.

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Часто: м’язові судоми, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми м’язів шиї.

Нечасто: набряк суглобів, міалгія, посіпування м’язів, біль у шиї, скутість м’язів.

Рідко: рабдоміоліз.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів

Нечасто: нетримання сечі, дизурія, альбумінурія, гематурія, утворення каменів у нирках, нефрит.

Рідко: ниркова недостатність, олігурія, затримка сечі, гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, пієлонефрит.

Порушення з боку статевої системи та молочних залоз

Часто: еректильна дисфункція, імпотенція.

Нечасто: статева дисфункція, затримка еякуляції, дисменорея, біль у молочних залозах, лейкорея, менорагія, метрорагія.

Рідко: аменорея, виділення з молочних залоз, збільшення молочних залоз, гінекомастія, цервіцит, баланіт, епідидиміт.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Часто: периферичний набряк, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп’яніння, незвичайні відчуття, підвищена втомлюваність.

Нечасто: генералізований набряк, набряк обличчя, скутість у грудях, біль, жар, спрага, озноб, загальна слабкість, нездужання, абсцес, запалення жирової тканини, реакції фоточутливості.

Рідко: гранульома, умисне самопошкодження, заочеревинний фіброз, шок.

Лабораторні дослідження

Часто: збільшення маси тіла.

Нечасто: збільшення рівня креатинфосфокінази в крові, збільшення рівня глюкози в крові, зменшення кількості тромбоцитів, збільшення рівня креатиніну в крові, зменшення рівня калію в крові, зменшення маси тіла.

Рідко: зменшення рівня лейкоцитів у крові.

* Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) та підвищення рівня аспартатамінотрансфераз (АсАТ).

У деяких пацієнтів після припинення короткострокової або тривалої терапії прегабаліном спостерігалися симптоми скасування препарату. Повідомляли про такі реакції: безсоння, головний біль, нудота, тривожність, діарея, грипоподібний синдром, судоми, нервозність, депресія, суїцидальні думки, біль, гіпергідроз і запаморочення, які вказують на фізичну залежність. Цю інформацію слід повідомити пацієнту перед початком терапії.

Дані щодо припинення тривалого застосування прегабаліну вказують на те, що частота виникнення та ступінь тяжкості симптомів скасування можуть бути дозозалежними.

Діти. Профіль безпечності прегабаліну, встановлений у процесі п’ятьох досліджень за участю дітей з параціальними нападами, із вторинною генералізацією або без (12-тижневе дослідження ефективності та безпеки у пацієнтів віком від 4 до 16 років, n = 295; 14-денне дослідження ефективності й безпеки у пацієнтів віком від 1 місяця до <4 років, n = 175; дослідження фармакокінетики та переносності препарату, n = 65; два відкриті дослідження з вивчення безпеки тривалістю 1 рік, n = 54 і n = 431), був подібний до профілю, який спостерігався в дослідженнях у дорослих пацієнтів з епілепсією. Найпоширенішими небажаними явищами, що спостерігалися у 12-тижневому дослідженні з лікуванням прегабаліном, були сонливість, гарячка, інфекції верхніх дихальних шляхів, підвищення апетиту, збільшення маси тіла та назофарингіт (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації 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 їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 ºС.

Упаковка

Для капсул 75 мг та 150 мг — по 14 капсул у блістері, по 2 або по 4 блістери в картонній коробці.

Для капсул 300 мг — по 14 капсул у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Адамед Фарма», Польща /

Adamed Pharma S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95–200, Паб’яніце, Польща /

ul. marsz. J. Pilsudskiego 5, Pabianice, 95– 200, Poland.