

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АМЛОСТАТ® (AMLOSTAT®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить S(-)амлодипіну бесилату у перерахуванні на S(-)амлодипін 2,5 мг; аторвастатину кальцію у перерахуванні на аторвастатин 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна лактози моногідрат, кальцію карбонат, гіпромелоза, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry 04F82783 жовтий: поліетиленгліколь, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі, гладенькі з обох боків таблетки, вкриті оболонкою жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби, комбінації. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації.

Код АТХ С10В Х03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амлостат® є комбінованим препаратом, що поєднує два лікарські засоби: дигідропіридиновий антагоніст кальцію – S(-)амлодипін та інгібітор ГМГ-КоА-редуктази – аторвастатин. У цій комбінації S(-)амлодипін є блокатором повільних кальцієвих каналів клітинних мембран у гладком'язових волокнах судин і серця; аторвастатин має потужний селективний інгібуючий ефект на ГМГ-КоА-редуктазу, ключовий фермент конвертації ГМГ-КоА у мевалонат – речовину, що є попередником стиролів, у тому числі й ХС.

Механізм антигіпертензивної дії S(-)амлодипіну полягає у розслабленні гладком'язових волокон судин S(-)амлодипін: а) розширює периферичні артеріоли і за рахунок цього знижує ОПСС (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень практично не змінюється, зниження навантаження на серце призводить до зниження споживання енергії і потреби міокарда в кисні; б) сприяє розширенню великих коронарних артерій і коронарних артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда. Така дилатація підвищує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія) і запобігає розвитку коронарної вазоконстрикції.

У хворих з артеріальною гіпертензією разова доза S(-)амлодипіну забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 годин у положенні як лежачи, так і стоячи. Завдяки повільному початку дії S(-)амлодипін не зумовлює гостру артеріальну гіпотензію. У пацієнтів зі стенокардією S(-)амлодипін сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, знижує частоту нападів стенокардії і потребу у прийомі таблеток нітрогліцерину.

S(-)амлодипін не спричиняє метаболічних розладів або зміни ліпідів у плазмі крові, завдяки чому препарат можна призначати хворим на бронхіальну астму, цукровий діабет або подагру.

Аторвастатин – селективний потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, що регулює швидкість перетворення ГМГ-КоА у мевалонат – попередник стиролів (у тому числі ХС). У пацієнтів із гомозиготною і гетерозиготною спадковою та неспадковою формою гіперхолестеринемії і змішаними дисліпідеміями аторвастатин знижує концентрацію загального ХС, ХС-ЛПНЩ і аполіпопротеїну Б, концентрацію ХС-ЛПДНЩ і ТГ та незначною мірою підвищує рівень ХС-ЛПВЩ. Також знижує рівні ХС і ліпопротеїнів у плазмі крові за рахунок пригнічення ГМГ-КоА-редуктази і синтезу ХС у печінці та збільшення кількості печінкових рецепторів ЛПНЩ на поверхні клітин, що зумовлює підвищення захоплення і катаболізму ЛПНЩ.

Аторвастатин знижує синтез ЛПНЩ і зменшує кількість частинок ЛПНЩ. Він спричиняє виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у сполученні з позитивними змінами якості циркулюючих ЛПНЩ-частинок. Аторвастатин знижує рівень ЛПНЩ у хворих на гомозиготну спадкову гіперхолестеринемію, у яких терапія звичайними гіполіпідемічними засобами часто малоефективна. У людини фармакологічну активність проявляє як аторвастатин, так і деякі його метаболіти. Первинним місцем дії аторвастатину є печінка, що відіграє головну роль у синтезі ХС і кліренсі ЛПНЩ. Зниження рівня ХС-ЛПНЩ добре корелює з дозою препарату і концентрацією його в організмі. Індивідуальне дозування препарату ґрунтується на терапевтичній ефективності.

Аторвастатин (10-80 мг) знижує рівень загального ХС (30-46 %), ХС-ЛПНЩ (41-61 %), аполіпопротеїну В (34-50 %) і ТГ (14-33 %). Такий результат є стійким у пацієнтів із гетерозиготною спадковою та неспадковою формами гіперхолестеринемії і змішаною формою гіперліпідемії, включаючи хворих на інсулінозалежний цукровий діабет.

У пацієнтів з ізольованою гіпертригліцеридемією аторвастатин знижує рівень загального ХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, аполіпопротеїну В, ТГ, ХС-ЛПНЩ і підвищує ХС-ЛПВЩ. У хворих на дисбеталіпопротеїнемію аторвастатин знижує рівень ХС-ЛПНЩ. У пацієнтів з гіперліпопротеїнемією типу Па й Пб за Фредриксоном середній відсоток підвищення ХС-ЛПВЩ при застосуванні 10-80 мг аторвастатину становить 5,1-8,7 % незалежно від дози. Крім того, відзначається значне дозозалежне зменшення співвідношень загального ХС/ХС-ЛПВЩ і ХС-ЛПНЩ/ХС-ЛПВЩ.

Вплив аторвастатину в дозі 80 мг на добу протягом 16 тижнів на виникнення ішемії і загальну летальність у хворих на нестабільну стенокардію або інфаркт міокарда без зубця Q проявляється значущим зниженням ризику ішемії міокарда і летальності, ризику випадків регоспіталізації з приводу стенокардії і підтвердженої ішемії міокарда. Аторвастатин знижує ризик розвитку ішемії і летального наслідку у пацієнтів з інфарктом міокарда без зубця Q і нестабільною стенокардією зворотно пропорційно концентрації ХС-ЛПНЩ, однаковою мірою у пацієнтів обох статей віком до 65 років і старше.

Аторвастатин значно знижував частоту летальних серцево-судинних захворювань і нелетального інфаркту міокарда, загальну частоту кардіоваскулярних захворювань, частоту летального і нелетального інсульту, зменшував необхідність виконання реваскуляризації міокарда. При застосуванні аторвастатину загальна летальність внаслідок серцево-судинних захворювань незначною мірою знижувалася. Ефект терапії не залежав від статі, віку або початкового рівня ХС-ЛПНЩ.

Фармакокінетика.

Абсорбція. При пероральному застосуванні комбінації S(-)амлодипіну/аторвастатину відзначають два окремих максимуми плазмової концентрації. Перший, у межах 1-2 годин після прийому, пов'язаний з аторвастатином; другий, у межах 6-12 годин після прийому, пов'язаний з S(-)амлодипіном. Швидкість абсорбції (біодоступність) S(-)амлодипіну та аторвастатину у складі комбінації S(-)амлодипіну /аторвастатину не відрізняється від біодоступності S(-)амлодипіну та аторвастатину, які приймали окремо у вигляді таблеток, що видно з показників максимальної концентрації у плазмі крові (C_{\max}) 101 % і площі під кривою «концентрація-час» (AUC) 100 % для S(-)амлодипіну в складі комбінації S(-)амлодипіну /аторвастатину, і C_{\max} 94 % і AUC 105 % – для аторвастатину у складі комбінації S(-)амлодипіну /аторвастатину.

Біодоступність S(-)амлодипіну у складі комбінації S(-)амлодипіну/аторвастатину не погіршується при застосуванні препарату після прийому їжі, що підтверджується C_{\max} – 105 % і AUC – 101 % порівняно з показниками при прийомі препарату натщесерце. Хоча прийом їжі знижує показники швидкості та об'єму абсорбції аторвастатину при застосуванні комбінованого препарату майже на 32 % і 11 % відповідно, що підтверджено C_{\max} – 68 % і AUC – 89 % порівняно з показниками при прийомі препарату натщесерце. Подібне зниження концентрації у плазмі крові при застосуванні аторвастатину після прийому відзначається і при монотерапії аторвастатином, але це не супроводжується зменшенням впливу на зниження ХС-ЛПНЩ.

Після прийому внутрішньо у терапевтичних дозах S(-)амлодипін добре всмоктується, досягаючи C_{\max} через 6-12 годин. Абсолютна біодоступність досягає 64-80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л /кг. Приблизно 97,5 % S(-)амлодипіну зв'язується з білками плазми крові. Приймання їжі не впливає на всмоктування S(-)амлодипіну.

Аторвастатин швидко всмоктується після перорального прийому; концентрація його у плазмі крові досягає максимуму протягом 1-2 годин. Всмоктування і концентрація у плазмі крові підвищуються пропорційно до

доза препарату. Аторвастатин в таблетках має біодоступність 95-99 % порівняно з розчином. Абсолютна біодоступність аторвастатину – приблизно 12 %, а системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30 %. Низьку системну біодоступність зв'язують із пресистемним кліренсом у слизовій оболонці травного тракту та/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. Незважаючи на те, що частка і ступінь всмоктування препарату зменшуються при прийманні разом з їжею приблизно на 25 % і 9 % (за C_{max} і AUC) відповідно, зниження рівня ХС-ЛПНЩ не залежало від того, застосовували аторвастатин разом із їжею чи ні. При прийманні аторвастатину ввечері його концентрація у плазмі крові нижча (приблизно 30 % для C_{max} і AUC), ніж при прийманні вранці. Проте зниження рівня ХС-ЛПНЩ не залежить від часу прийому препарату.

Розподіл аторвастатину. Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Більше 98 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Коефіцієнт співвідношення еритроцит/плазма крові становить приблизно 0,25, що свідчить про слабе проникнення препарату в еритроцити.

Метаболізм та екскреція S(-)амлодипіну. Стійка рівноважна концентрація у плазмі крові досягається через 7-8 днів регулярного прийому S(-)амлодипіну. S(-)амлодипін екстенсивно трансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів. Виводиться із сечею: 10 % введеної дози – у незміненому вигляді, 60 % – у вигляді метаболітів. Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 35-50 годин, що дозволяє призначати препарат 1 раз на добу.

Аторвастатин метаболізується в орто- і парагідроксильовані похідні і різні бета-окиснені продукти *in vitro* пригнічення ГМГ-КоА-редуктази за рахунок орто- і парагідроксильованих метаболітів практично дорівнює дії аторвастатину. Інгібуючий ефект препарату відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70 % реалізується за рахунок активності циркулюючих метаболітів. Результати досліджень *in vitro* показали важливе значення печінкового цитохрому P450 3A4 для метаболізму аторвастатину, що може впливати на підвищення концентрації аторвастатину у плазмі крові людини внаслідок одночасного застосування з еритроміцином, що є інгібітором зазначеного ензиму. При дослідженнях *in vitro* також встановлено, що аторвастатин – слабкий інгібітор цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину і терфенадину – сполука, що в основному метаболізується цитохромом P450 3A4, не дало значущого ефекту підвищення концентрації терфенадину у плазмі крові. Малоімовірно, що аторвастатин буде значно змінювати фармакокінетику інших субстратів цитохрому P450 3A4. Аторвастатин і його метаболіти виводяться головним чином з жовчю внаслідок печінкового та/або екстрапечінкового метаболізму. Проте препарат не піддається значній кишково-печінковій рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину становить приблизно 14 годин, але середній період інгібіторної активності відносно ГМГ-КоА-редуктази, завдяки циркулюючим активним метаболітам, становить 20-30 годин. Менше 2 % дози аторвастатину після перорального прийому виводиться із сечею.

Печінкова недостатність. Рівень концентрації аторвастатину у плазмі крові помітно підвищується (C_{max} приблизно в 16 разів, а AUC – в 11 разів) у хворих на алкогольний цироз печінки (ступінь тяжкості за класифікацією Чайлда-П'ю, клас Б).

Ниркова недостатність. Зміни концентрації у плазмі крові S(-)амлодипіну не корелюють зі ступенем ниркової недостатності. S(-)амлодипін не виводиться при гемодіалізі.

Захворювання нирок не впливають на концентрацію у плазмі крові аторвастатину або його вплив на ліпіди, тому корегувати дозу аторвастатину для хворих із порушенням функції нирок не потрібно.

Стать. Рівень концентрації аторвастатину у плазмі крові у жінок відрізняється від рівня концентрації у плазмі крові у чоловіків (приблизно на 20 % вище для C_{max} і на 10 % менше для AUC). Проте не виявлено клінічно достовірної відмінності ефекту впливу на ліпіди у чоловіків і жінок.

Хворі літнього віку. Час досягнення рівноважних концентрацій S(-)амлодипіну у плазмі крові подібний як у літніх пацієнтів, так і у дорослих.

Кліренс S(-)амлодипіну. У хворих літнього віку і пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відзначають тенденцію до зниження кліренсу S(-)амлодипіну, що призводить до збільшення AUC і періоду напіввиведення препарату. Однакові дози S(-)амлодипіну добре переносялися як пацієнтами молодого, так і літнього віку.

Рівень концентрації аторвастатину у плазмі крові у здорових літніх осіб (віком від 65 років) вищий (приблизно на 40 % для C_{max} і на 30 % – для AUC), ніж у молодих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для запобігання серцево-судинним порушенням у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з трьома супутніми факторами серцево-судинного ризику: з рівнями холестерину від нормальних до помірно підвищених, без клінічних проявів ішемічної хвороби серця, коли згідно з чинними вказівками щодо лікування вважається відповідним комбіноване застосування S(-)амлодипіну та низької дози аторвастатину. У випадку неефективності дієти та інших нефармакологічних заходів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до дигідропіридинів, діючих речовин амлодипіну та аторвастатину або до будь-яких інших допоміжних речовин;
- активні захворювання печінки або постійно підвищені з незрозумілих причин рівні сироваткових трансаміназ, що в 3 рази перевищують верхню межу норми;
- комбінації з ітраконазолом, кетоконазолом та телітроміцином;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- обструкція шляхів відтоку лівого шлуночка (наприклад, аортальний стеноз високого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда;
- у хворих на нестабільну стенокардію та протягом 8 діб після інфаркту міокарда
- вагітність та годування груддю;
- дитячий вік до 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з комбінованим препаратом.

Дані щодо дослідження взаємодії лікарських препаратів, яке включало прийом 10 мг амлодипіну та 80 мг аторвастатину здоровими суб'єктами, свідчать, що фармакокінетика амлодипіну не змінюється, коли ці препарати приймати сумісно. Не було продемонстровано жодного впливу амлодипіну на C_{max} аторвастатину, але AUC аторвастатину у присутності амлодипіну зростала на 18 % (DI_{90} % [109-127 %]). Досліджень лікарської взаємодії комбінації амлодипіну та аторвастатину з іншими препаратами не проводили, хоча були проведені дослідження з окремо взятими амлодипіновим та аторвастатиновим компонентами, як описано нижче.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном.

Несумісні (не рекомендовані) комбінації.

Дантролен (інфузія). У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

В результаті екстраполяції зроблено висновок, що слід уникати комбінації амлодипіну і дантролену.

Комбінації, що вимагають обережності.

Баклофен: посилює гіпотензивну дію. Необхідно вести моніторинг артеріального тиску та коригувати при необхідності дозу гіпотензивного препарату.

Інгібітори CYP 3A4: одночасне застосування амлодипіну із сильними або помірними інгібіторами CYP 3A4 (інгібітори протеази, антимікотики групи азолів, такі макроліди, як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може спричинити значне збільшення дії амлодипіну. Клінічний зсув цих змін фармакокінетики може бути більш вираженим у літніх пацієнтів. Тому може виникнути необхідність клінічного моніторингу та корекції дози.

Індуктори CYP 3A4.

Інформації щодо впливу індукторів CYP 3A4 на амлодипін немає. Одночасне застосування амлодипіну та речовин, що є індукторами CYP 3A4 (наприклад рифампіцину, звіробоя), може призводити до зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові, тому застосовувати такі комбінації слід з обережністю.

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів може зростати його біодоступність, що призведе до збільшення гіпотензивного ефекту.

Комбінації, які слід враховувати.

Альфа-1-блокатори в урології (празозин, алфузозин, доксазозин, тамзулозин, теразозин): підсилення гіпотензивної дії. Ризик тяжкої ортостатичної гіпотензії.

Аміфостин: підсилення гіпотензивної дії через додаткові побічні ефекти.

Іміпрамінові антидепресанти, нейролептики: підвищення антигіпертензивної дії та ризик ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект)

Бета-блокатори при серцевій недостатності (бісопролол, карведилол, метопролол): у пацієнтів з латентною або неконтрольованою серцевою недостатністю ризик гіпотензії і серцевої недостатності *in vitro*: негативний інотропний ефект дигідропіридинів, що змінюється залежно від препаратів, які можуть збільшувати негативний інотропний ефект бета-блокаторів). Лікування бета-блокаторами може мінімізувати рефлекторну симпатичну реакцію, яка приводиться в дію при надмірній гемодинамічній реперкусії.

Кортикостероїди, тетракозактид: зниження антигіпертензивної дії (ефект кортикостероїдів щодо затримання води та натрію).

Інші гіпотензивні засоби: одночасне застосування амлодипіну з іншим антигіпертензивним препаратом (бета-блокатором, блокатором ангіотензину II, діуретиком, інгібітором АПФ) може посилити гіпотензивну дію амлодипіну. Лікування тринітратами, нітратами або іншими судинорозширювальними засобами потребує обережності.

Силденафіл: одноразова доза 100 мг силденафілу при гіпертонічній хворобі не мала впливу на фармакокінетичні параметри амлодипіну. Коли амлодипін і силденафіл застосовували у комбінації, кожен з препаратів мав свій незалежний гіпотензивний ефект.

Такролімус

Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну потрібен регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та, у разі необхідності, корекція дозування.

Циклоспорин.

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводили, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалось мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0-40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та, у разі необхідності, зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин.

Одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням лише симвастатину. Для пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Взаємодії, пов'язані з аторвастатином.

Ризик розвитку міопатії під час лікування статинами підвищується у разі одночасного застосування похідних фіброевої кислоти, ліпідомодифікаційних доз ніацину, циклоспорину або потужних інгібіторів СYP 3A4 (наприклад кларитроміцину, інгібіторів протеази ВІЛ та ітраконазолу).

Потужні інгібітори СYP 3A4. Аторвастатин метаболізується цитохромом P450 3A4. Одночасне застосування аторвастатину з потужними інгібіторами СYP 3A4 може призвести до підвищення концентрацій аторвастатину у плазмі крові. Ступінь взаємодії та підсилення дії залежать від мінливості впливу на СYP 3A4. Слід по можливості уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами СYP 3A4 (наприклад з циклоспорином, телітроміцином, кларитроміцином, делавірдином, стирипентолом, кетоконазолом, вориконазолом, ітраконазолом, посаконазолом та інгібіторами протеаз ВІЛ, у тому числі ритонавіром, лопінавіром, атазанавіром, індинавіром, дарунавіром). Якщо неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів з аторвастатином, слід розглянути можливість застосування меншої початкової та максимальної доз аторвастатину. Також рекомендується проводити належний клінічний моніторинг стану пацієнта. *Помірні інгібітори СYP 3A4* (наприклад еритроміцин, дилтіазем, верапаміл та флюконазол) можуть підвищувати концентрацію аторвастатину у плазмі крові. Одночасне застосування еритроміцину та статинів супроводжується підвищенням ризику розвитку міопатії.

Дослідження взаємодії лікарських препаратів для оцінки впливу аміодарону або верапамілу на аторвастатин не проводились. Відомо, що аміодарон та верапаміл пригнічують активність СYP 3A4, а

отже, одночасне призначення цих препаратів з аторвастатином може призвести до збільшення експозиції аторвастатину. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину та цих помірних інгібіторів СYP 3A4 слід розглянути можливість призначення менших максимальних доз аторвастатину. Також рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта. Після початку лікування інгібітором або після корекції його дози рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта.

Грейпфрутовий сік. Містить один або більше компонентів, що інгібують СYP 3A4 та можуть підвищувати концентрації аторвастатину у плазмі крові, особливо при надмірному споживанні грейпфрутового соку (більше 1,2 літра на добу).

Кларитроміцин. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні препарату аторвастатину у дозі 80 мг та кларитроміцину (500 мг двічі на добу) порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Отже, пацієнтам, які приймають кларитроміцин, слід з обережністю застосовувати аторвастатин у дозі вище 20 мг.

Комбінація інгібіторів протеаз. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину з декількома комбінаціями інгібіторів протеази ВІЛ, а також з інгібітором протеази вірусу гепатиту С теллапревіром порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Тому для пацієнтів, які приймають інгібітор протеази ВІЛ типранавір + ритонавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С теллапревір, слід уникати одночасного застосування із препаратом Амлостат[®]. Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ лопінавір + ритонавір, та застосовувати у найнижчій необхідній дозі. Для пацієнтів, які приймають інгібітори протеази ВІЛ саквінавір + ритонавір, дарунавір + ритонавір, фосампренавір або фосампренавір + ритонавір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 20 мг та застосовувати препарат з обережністю. При застосуванні пацієнтам, які приймають інгібітор протеази ВІЛ нелфінавір або інгібітор протеази вірусу гепатиту С боцепревір, доза аторвастатину не повинна перевищувати 40 мг, а також рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу пацієнтів.

Ітраконазол. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 40 мг та ітраконазолу у дозі 200 мг. Отже, у пацієнтів, які приймають ітраконазол, слід бути обережними, якщо доза аторвастатину перевищує 20 мг.

Циклоспорин. Аторвастатин та його метаболіти є субстратами транспортера OATP1B1. Інгібітори OATP1B1 (наприклад циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Значення AUC аторвастатину значно підвищувалось при одночасному застосуванні аторвастатину у дозі 10 мг та циклоспорину у дозі 5,2 мг/кг/добу порівняно із застосуванням тільки аторвастатину. Слід уникати одночасного застосування препарату Амлостат[®] та циклоспорину.

Медичні рекомендації щодо застосування лікарських препаратів, що взаємодіють, підсумовано у таблиці 1.

Таблиця 1.

Взаємодії лікарських засобів, пов'язані відвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу.

Препарати, що взаємодіють	Медичні рекомендації щодо застосування
Циклоспорин, інгібітори протеази ВІЛ (типранавір + ритонавір), інгібітор протеази вірусу гепатиту С (теллапревір)	Уникати застосування аторвастатину
Інгібітор протеази ВІЛ (лопінавір + ритонавір)	Застосовувати з обережністю та у найменшій необхідній дозі
Кларитроміцин, ітраконазол, інгібітори протеази ВІЛ (саквінавір + ритонавір*, дарунавір + ритонавір, фосампренавір, фосампренавір + ритонавір)	Не перевищувати дозу 20 мг аторвастатину на добу

Інгібітор протеази ВІЛ (нелфінавір)	Не перевищувати дозу 40 мг
Інгібітор протеази вірусу гепатиту С (боцепревір)	аторвастатину на добу

*Застосовувати з обережністю та в найменшій необхідній дозі.

Гемфіброзил. У зв'язку з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу при одночасному прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з гемфіброзилом слід уникати сумісного застосування препарату Амлостат® з гемфіброзилом.

Інші фібрати. Оскільки відомо, що ризик розвитку міопатії під час лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази підвищується при одночасному прийомі інших фібратів, Амлостат® слід застосовувати з обережністю при сумісному використанні з іншими фібратами.

Ніацин. Ризик виникнення побічних явищ з боку скелетних м'язів може збільшуватися при застосуванні аторвастатину у комбінації з ніацином, а отже, за таких умов слід розглянути можливість зниження дози аторвастатину.

Рифампін або інші індуктори цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування препарату Амлостат® з індукторами цитохрому P450 3A4 (наприклад ефавіренз, рифампін) може призводити до нестійкого зменшення концентрації аторвастатину у плазмі крові. Через механізм подвійної взаємодії рифампіну рекомендується одночасне застосування препарату Амлостат® з рифампіном, оскільки було показано, що відстрочене застосування препарату після введення рифампіну пов'язане зі значним зниженням концентрацій аторвастатину у плазмі крові.

Дилтіазему гідрохлорид.

Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) супроводжується підвищенням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

Циметидин.

У результаті проведених досліджень ознак взаємодії аторвастатину та циметидину не виявлено.

Антациди.

Одночасний пероральний прийом аторвастатину та суспензії антацидного препарату, що містить магній та алюмінію гідроксид, супроводжується зниженням концентрації аторвастатину у плазмі крові приблизно на 35 %. При цьому гіполіпідемічна дія аторвастатину не змінювалась.

Колестипол.

Концентрація аторвастатину у плазмі крові була нижчою (приблизно на 25 %) при одночасному прийомі аторвастатину та колестиполу. При цьому гіполіпідемічна дія комбінації аторвастатину та колестиполу перевищувала ефект, який дає прийом кожного з цих препаратів окремо.

Азитроміцин.

Одночасне призначення аторвастатину (10 мг 1 раз на добу) та азитроміцину (500 мг 1 раз на добу) не супроводжувалося змінами концентрації аторвастатину у плазмі крові.

Інгібітори транспортних білків.

Інгібітори транспортних білків (наприклад циклоспорин) здатні підвищувати рівень системної експозиції аторвастатину. Вплив пригнічення накопичувальних транспортних білків на концентрацію аторвастатину в клітинах печінки невідомий. Якщо уникнути одночасного призначення цих препаратів неможливо, рекомендовано зниження дози та проведення клінічного моніторингу ефективності аторвастатину.

Езетиміб.

Застосування езетимібу як монотерапії пов'язують з розвитком явищ з боку м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу. Таким чином, при одночасному застосуванні езетимібу та аторвастатину ризик розвитку цих явищ збільшується. Рекомендовано проводити належний клінічний моніторинг стану таких пацієнтів.

Фузидова кислота.

Дослідження взаємодії аторвастатину та фузидової кислоти не проводились. Як і у випадку з іншими статинами, у постмаркетинговому періоді при одночасному прийомі аторвастатину та фузидової кислоти спостерігалися явища з боку м'язової системи (у тому числі рабдоміоліз). Механізм цієї взаємодії залишається невідомим. Пацієнти потребують пильного нагляду, може потребуватися тимчасове припинення лікування аторвастатином.

Дигоксин. При одночасному застосуванні багаторазових доз препарату аторвастатину та дигоксину рівноважні концентрації дигоксину у плазмі крові підвищуються приблизно на 20 %. Слід належним чином контролювати стан пацієнтів, які приймають дигоксин.

Пероральні контрацептиви. Одночасне застосування аторвастатину з пероральними контрацептивами підвищувало значення АУС для норетистерону та етинілестрадіолу. Ці підвищення слід брати до уваги при виборі перорального контрацептива для жінки, яка приймає Амлостат®.

Варфарин. Аторвастатин не чинив клінічно значущої дії на протромбіновий час при застосуванні у пацієнтів, які проходили довготривале лікування варфарином.

Колхіцин. При одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином повідомлялося про випадки міопатії, у тому числі рабдоміолізу, тому слід з обережністю призначати аторвастатин з колхіцином.

Інші лікарські засоби.

Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування аторвастатину і гіпотензивних препаратів та його застосування в ході естроген-замісної терапії не супроводжувалось клінічно значимими побічними ефектами. Досліджень взаємодії з іншими препаратами не проводилось.

Особливості застосування.

Пацієнти із серцевою недостатністю.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летальних випадків у майбутньому.

Пацієнти із порушенням функції печінки.

Даній категорії пацієнтів слід розпочинати застосування препарату із найнижчої дози. Слід бути обережними як на початку застосування препарату, так і під час збільшення дози.

Пацієнти літнього віку.

Збільшувати дозу препарату даній категорії пацієнтів слід з обережністю.

Пацієнти із нирковою недостатністю.

Даній категорії пацієнтів слід застосовувати звичайні дози препарату. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій нирок. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу. Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом із грейпфрутом або з грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту препарату.

Фертильність.

Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни головки сперматозоїда у деяких пацієнтів при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів. Клінічної інформації щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо.

Вплив на печінку. Результати печінкових тестів необхідно визначити перед початком лікування, періодично після лікування, а також у пацієнтів, у яких проявляються будь-які ознаки чи симптоми, що свідчать про ураження печінки. У разі підвищених рівнів трансаміназ необхідно вести їх моніторинг до нормалізації показників.

Якщо утримуються підвищені рівні АЛТ або АСТ більш ніж у 3 рази понад верхню межу норми (ВМН), лікування необхідно припинити.

Через наявність аторвастатинового компонента препарат необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам, які в значних кількостях вживають алкоголь, пацієнтам із печінковою недостатністю та/або із захворюванням печінки в анамнезі.

Відомі рідкісні постреєстраційні повідомлення про випадки летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали препарати групи статинів, у тому числі аторвастатин. У випадку серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемією або жовтяницею під час застосування препарату Амлостат® слід негайно припинити лікування. Якщо не визначено альтернативної етіології, не слід повторно розпочинати лікування препаратом.

Вплив на скелетні м'язи. Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, аторвастатин може впливати на скелетні м'язи і спричиняти міалгію, міозит та міопатію, що у поодиноких випадках можуть прогресувати до гострого некрозу скелетних м'язів, який характеризується помітно підвищеними рівнями КФК (більш ніж у 10 разів вище ВМН), міоглобінемії та міоглобінурії, що можуть призвести до ниркової недостатності та в рідкісних випадках можуть бути летальними.

При відсутності симптоматики у пацієнтів, які лікуються статином, не рекомендується регулярний контроль рівнів КФК або інших м'язових ферментів. Для пацієнтів із факторами схильності до гострого некрозу скелетних м'язів та пацієнтів з м'язовими симптомами перед початком будь-якого лікування статином, а також під час лікування статином рекомендується моніторинг КФК (див. нижче).

Перед лікуванням.

Пацієнтам зі схильністю до гострого некрозу скелетних м'язів препарат необхідно призначати з обережністю. Перед початком лікування статином рівень КФК необхідно вимірювати у наступних випадках:

- особам літнього віку (від 70 років);
- при нирковій недостатності;
- при гіпотиреозі;
- при спадкових м'язових розладах в особистому або сімейному анамнезі;
- при м'язовій токсичності, пов'язаній із застосуванням статинів або фібратів в анамнезі;
- при зловживанні алкоголем.

У таких випадках необхідно проаналізувати ризик порівняно з можливим позитивним ефектом і провести клінічний моніторинг.

Якщо на початковому етапі рівні КФК значно підвищені (більш ніж у 5 разів вище ВМН), розпочинати лікування не можна.

Вимірювання КФК.

Не можна вимірювати КФК після інтенсивного фізичного навантаження або при наявності будь-якої іншої причини імовірного підвищення КФК, оскільки це утруднює інтерпретацію отриманих результатів. Якщо рівні КФК на початковому етапі суттєво підвищені (більш ніж у 5 разів вище ВМН), їх необхідно систематично вимірювати через 5-7 днів для підтвердження результатів. Якщо підтверджені рівні КФК, що в 5 разів перевищують ВМН на початковому етапі, розпочинати лікування не можна.

Під час лікування.

Пацієнти повинні одразу ж повідомляти про м'язовий біль, судоми м'язів або слабкість через незрозумілі причини, особливо якщо ці симптоми супроводжуються слабкістю чи підвищенням температури.

Якщо такі симптоми виникають під час лікування, необхідно виміряти рівень КФК. Якщо виявиться, що цей рівень значно підвищений (більш ніж у 5 разів вище ВМН), лікування необхідно припинити.

Якщо м'язові симптоми тяжкі і спричиняють повсякденні незручності, необхідно розглянути припинення лікування, навіть якщо підвищені рівні КФК не перевищують ВМН менше ніж у 5 разів.

Якщо симптоми зникли і рівні КФК повернулися до норми, можна розглянути можливість повторного застосування препарату при ретельному моніторингу.

Терапію препаратом Амлостат® слід тимчасово або повністю припинити у будь-якого пацієнта з гострим, серйозним станом, що вказує на розвиток міопатії, або при наявності фактору ризику розвитку ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу (наприклад тяжка гостра інфекція, гіпотензія, хірургічна операція, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні та електролітичні розлади, а також неконтрольовані судоми).

Профілактика інсульту шляхом агресивного зниження рівнів холестерину (SPARCL).

Для пацієнтів із попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом баланс ризику та позитивного ефекту при застосуванні 80 мг аторвастатину невідомий, тому перед початком лікування необхідно ретельно проаналізувати потенційний ризик геморагічного інсульту.

Інтерстиціальне захворювання легень: для деяких статинів повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготривалому лікуванні. Особливості прояву можуть включати диспное, сухий кашель та погіршення загального стану здоров'я (вдома, втрата маси тіла та підвищення температури). Якщо є підозра, що у пацієнта розвивається інтерстиціальне захворювання легень, лікування статином необхідно припинити.

Ендокринна функція.

Відомо про підвищення рівня HbA1c та концентрації глюкози у сироватці крові натще при застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі аторвастатину.

Статини перешкоджають синтезу холестерину та теоретично можуть ослабляти секрецію наднирникових та/або гонадних стероїдів.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату групи статинів з лікарськими препаратами, які можуть знижувати рівні або активність ендогенних стероїдних гормонів, такими як кетоконазол, спіронолактон та циметидин.

Препарат містить лактозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Амлостат® протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Жінкам репродуктивного віку слід вживати відповідних контрацептивних заходів.

Холестерин та його похідні дуже важливі для розвитку плода, тому у період вагітності потенційний ризик пригнічення ГМГ-КоА-редуктази переважає над користю, що очікується від лікування статином.

При виявленні вагітності під час лікування прийом Амлостату необхідно припинити.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає амлодипін у материнське молоко, але оскільки аторвастатин проникає у грудне молоко, Амлостат® протипоказаний у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Немає даних щодо впливу Амлостату на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Однак на підставі фармакологічних властивостей амлодипінового компонента препарату при керуванні транспортними засобами або при роботі з іншими автоматизованими системами необхідно враховувати можливість виникнення запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування.

Звичайна початкова доза становить 2,5 мг/10 мг 1 раз на добу.

Препарат можна приймати у будь-який час доби з їжею або без неї.

Амлостат® можна застосовувати як окремо, так і в комбінації з гіпотензивними засобами, але його не можна застосовувати з іншим блокатором кальцієвих каналів або з іншим статином.

Необхідно уникати комбінації препарату з фібратами.

Пацієнти з нирковою недостатністю: для пацієнтів із порушенням ниркової функції корекція дози не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю: препарат протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки.

Пацієнти літнього віку: корекція дози не потрібна

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому його не рекомендується призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Інформація про передозування комбінації S(-)амлодипіну/аторвастатину відсутня.

Дані для амлодипіну.

Досвід навмисного передозування амлодипіну обмежений.

Симптоми передозування: наявна інформація дає підстави вважати, що значне передозування амлодипіну призведе до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про розвиток значної та, можливо, тривалої системної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком.

Лікування: клінічно значуща гіпотензія, зумовлена передозуванням амлодипіну, вимагає активної підтримки діяльності серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функцій серця та дихання, підняття нижніх кінцівок, моніторинг об'єму циркулюючої рідини та сечовиділення.

Для відновлення тону судин та артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальні препарати, упевнившись у відсутності протипоказань до їх застосування. Застосування кальцію глюконату внутрішньовенно може бути корисним для нівелювання ефектів блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Застосування активованого вугілля здоровим добровольцям протягом 2-х годин після введення 10 мг амлодипіну значно зменшило рівень його всмоктування.

Оскільки амлодипін високою мірою зв'язується з білками, ефект діалізу є незначним.

Дані для аторвастатину.

Специфічного лікування при передозуванні аторвастатину не існує. У випадках передозування препарату слід проводити симптоматичну і підтримуючу терапію у разі потреби. Слід проводити функціональні проби печінки та слідкувати за рівнем КК у сироватці крові. Оскільки аторвастатин екстенсивно зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз не може суттєво підвищити кліренс аторвастатину.

Побічні реакції.

Дані для амлодипіну.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, пурпура, анемія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: алергічні реакції.

Метаболічні порушення: гіперглікемія, спрага, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

З боку психіки: безсоння, нервозність, зміни настрою (включаючи тривожність, страх), депресія, сплутаність свідомості, втрата свідомості, порушення сну, деперсоналізація.

З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, головний біль (головним чином на початку лікування), тремор, дисгевзія, синкопе, гіпестезія, парестезія, гіпертонус, периферична нейропатія, екстрапірамідний синдром.

З боку органів зору: порушення зору (включаючи диплопію), кон'юнктивіт, біль в очах.

З боку органів слуху та лабіринту: дзвін у вухах, шум у вухах, тинітус.

З боку серця: посилене серцебиття, тахікардія, інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, мерехтіння передсердь, фібриляція передсердь), напади стенокардії, ортостатична (постуральна) гіпотензія, колапс, біль у грудях, синкопе, пальпітація серця.

З боку судин: гіперемія, припливи, артеріальна гіпотензія, васкуліт, периферична ішемія.

З боку дихальної системи: диспное, риніт, кашель, носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, втрата апетиту, дискомфорт в епігастральній ділянці, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи запор та діарею), метеоризм, кишкова дисфункція, сухість у роті, дисфагія, панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен, зміна смакових відчуттів, гіпертрофічний гінгівіт.

З боку гепатобілярної системи: гепатити, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося з холестазом), гіпербілірубінемія, порушення функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної тканини: алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, порушення пігментації шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висипання, екзантема, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, еритематозний висип, макулопапулярний висип, кропив'янка, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: набрякання гомілок, артралгія, міалгія, судоми м'язів, біль у спині, біль у попереку, ригідність м'язів, набрякання суглобів (включаючи набрякання гомілкового суглоба).

З боку нирок та сечовидільного тракту: порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія, статева дисфункція.

Загальні порушення та стани у місці введення: набряк, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, біль за грудниною, біль у грудях, астенія, біль, нездужання, гарячка.

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищені рівні печінкових ферментів АЛТ, АСТ (здебільшого узгоджуються з холестазом).

Дані для аторвастатину.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбцитопенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія (у тому числі анафілактичний шок).

Метаболічні порушення: гіпоглікемія, гіперглікемія, анорексія, збільшення маси тіла, цукровий діабет.

З боку психіки: депресія, порушення сну, включаючи безсоння і кошмарні сновидіння.

З боку нервової системи: головний біль, периферична нейропатія, парестезія, гіпестезія, запаморочення, дисгевзія, когнітивні розлади (наприклад втрата пам'яті, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів і інсульт.

З боку органів зору: затьмарення зору, нечіткість зору, порушення зору, порушення гостроти зору, порушення зору (включаючи диплопію).

З боку органів слуху та лабіринту: шум у вухах, дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку дихальної системи: назофарингіт, носова кровотеча, інтерстиціальна хвороба легенів, біль у горлі та гортані.

З боку травного тракту: диспепсія, нудота, блювання, відрижка, діарея, запор, метеоризм, біль у черевній порожнині, біль у верхній та нижній ділянках живота, біль у шлунку, шлунково-кишковий дискомфорт, панкреатит.

З боку печінки та жовчного міхура: гепатит, холестаза, холестатична жовтяниця, летальна та нелетальна печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція, свербіж, шкірні висипання, бульозні висипання (у тому числі мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла)), кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк Квінке.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія, міопатія, в тому числі імунологічно опосередкована некротизуюча міопатія, гострий некроз скелетних м'язів, міозит, судоми, м'язові спазми, слабкість м'язів, підвищена втомлюваність м'язів, рабдоміоліз, артралгія, біль у суглобах, біль у спині, біль у попереку, біль у кінцівках, м'язово-скелетний біль, біль у шиї, набрякання суглобів (включаючи набрякання гомілкового суглоба) тендінопатія (іноді ускладнена розривом сухожилля)

З боку нирок та сечовидільного тракту: інфекція сечовивідних шляхів, лейкоцитурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення: відчуття нездужання, астенія, пірексія, біль у грудях, набряк, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, пропасниця.

Ушкодження, отруєння та ускладнення процедур: розрив сухожилля.

Інфекції та інвазії: інфекції.

Зміни результатів лабораторних аналізів: підвищення рівня трансаміназ та печінкових ферментів, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази в крові.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 1 або по 2, або по 4, або по 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ»

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.