ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
23.01.2020 № 149
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17887/01/01
№ UA/17887/01/02
№ UA/17887/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
АДЕНІЗ-АМ
(ADENIZ-AM)

Склад:
діючі речовини: valsartan, amlodipine;
1 таблетка містить:
80 мг валсартану та амлодипіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодипіну,
або 160 мг валсартану та амлодипіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодипіну,
або 160 мг валсартану та амлодипіну бесилату, що еквівалентно 10 мг амлодипіну;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору, з гладкою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), комбінації. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та блокатори кальцієвих каналів. Валсартан та амлодипін.
Код АТХ C09D B01.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
АДЕНІЗ-АМ містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів має адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо.
Амлодипін.
Амлодипін інгібує трансмембранне проникнення іонів кальцію у гладкі м'язи серця і судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і призводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується по дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Скоротливі процеси серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежать від проходження позаклітинного кальцію у ці клітини через специфічні іонні канали.
Після введення терапевтичних доз пацієнтам з артеріальною гіпертензією амлодипін спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску у положеннях пацієнта лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною швидкості серцевих скорочень або рівнів катехоламінів у плазмі при тривалому застосуванні.
Ефект корелює з концентраціями у плазмі у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку.
У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною функцією нирок терапевтичні дози амлодипіну призводять до зниження ренального судинного опору і підвищення рівня гломерулярної фільтрації, а також ефективного ниркового потоку плазми без змін фракції, що фільтрується, або протеїнурії.
Як і у випадку з іншими блокаторами кальцієвих каналів, вимірювання гемодинаміки серцевої функції у спокої та при навантаженні (або при ходьбі) у пацієнтів з нормальною функцією шлуночків, пролікованих амлодипіном, у цілому показали невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на dP/dt або на кінцевий діастолічний тиск або об'єм лівого шлуночка. У гемодинамічних дослідженнях амлодипін не проявляв негативного інотропного ефекту при застосуванні терапевтичних доз в інтактних тварин та людей, навіть при сумісному введенні з β-блокаторами.
Амлодипін не змінює функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкової провідності у здорових тварин або людини. У клінічних дослідженнях, в яких амлодипін застосовували в комбінації з β-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або стенокардією, змін показників електрокардіограми не було відзначено.
Спостерігалися позитивні клінічні ефекти амлодипіну у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ішемічною хворобою, що була підтверджена ангіографічно.
Застосування пацієнтам з артеріальною гіпертензією.
Рандомізоване подвійно сліпе дослідження захворюваності і летальності під назвою «Дослідження антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії попередження серцевого нападу» [Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial] (ALLHAT) було проведене з метою порівняння нових методів терапії: застосування амлодипіну у дозі 2,5–10 мг на добу (блокатора кальцієвих каналів) або застосування лізиноприлу у дозі 10–40 мг на добу (інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) як першої лінії терапії порівняно з застосуванням тіазидного діуретика хлорталідону у дозі 12,5–25 мг на добу при легкій та помірній артеріальній гіпертензії.
Загалом 33357 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 років були рандомізовані з подальшим спостереженням за учасниками у середньому протягом 4,9 року. У пацієнтів було у наявності хоча б по одному додатковому фактору ризику розвитку ішемічної хвороби серця, включаючи інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі (> 6 місяців до включення у дослідження) або документальне підтвердження іншого захворювання серцево-судинної системи з ознаками атеросклерозу (загалом 51,5 %), цукровий діабет II типу (36,1 %), концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності < 35 мг/дл або < 0,906 ммоль/л (11,6 %), гіпертрофія лівого шлуночка, діагностована за допомогою електрокардіографії або ехокардіографії (20,9 %), куріння цигарок на момент включення у дослідження (21,9 %).
Первинною кінцевою точкою було поєднання випадків ішемічної хвороби серця з летальним наслідком або інфаркту міокарда без летального наслідку. Значущих відмінностей у первинній кінцевій точці при порівнянні терапії амлодипіном та хлорталідоном не спостерігалося: відношення ризиків (ВР) становило 0,98, 95 % ДІ (0,90–1,07), p = 0,65. Серед вторинних кінцевих точок кількість випадків розвитку серцевої недостатності (компонент композитної кінцевої точки впливу на серцево-судинну систему) була значущо більшою у групі застосування амлодипіну порівняно з групою застосування хлорталідону (10,2 % порівняно з 7,7 %, ВР = 1,38, 95 % ДІ (1,25–1,52), p < 0,001). Однак не було відзначено значущих відмінностей за показником летальності з усіх причин між групами застосування амлодипіну та хлорталідону, ВР = 0,96, 95% ДІ (0,89–1,02), p = 0,20.
Валсартан
Валсартан є активним, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1, які рідко поширені і є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Підвищені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT_1-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT_2-рецептори, що врівноважує ефект AT_1-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно AT_1-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1-рецепторами, ніж з AT_2-рецепторами.
Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кініназа II, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Виходячи з відсутності впливу на АПФ та потенціювання активності брадикініну або субстанції P, застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II зазвичай не супроводжується кашлем. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою (p < 0,05) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, тоді як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків (p < 0,05). Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.
Призначення препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. У більшості пацієнтів після призначення внутрішньо разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається у межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається у межах 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні у ході тривалої терапії. Раптова відміна валсартану не призводить до відновлення артеріальної гіпертензії або до інших побічних клінічних явищ.
Встановлено, що валсартан значно знижує рівень госпіталізації пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (NYHA класу II-IV). Більш значущий ефект досягався у пацієнтів, які не отримували інгібітори АПФ або β-блокатори. Також встановлено, що валсартан знижував серцево-судинну летальність у клінічно стабільних пацієнтів з патологією лівого шлуночка або лівошлуночкową дисфункцією після інфаркту міокарда.
Інші дослідження: подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).
У двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET – «Глобальне дослідження, що триває, зі встановлення кінцевих точок при застосуванні телмісартану у вигляді монотерапії та у комбінації з раміприлом» [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial]) та (VA NEPHRON-D – «Дослідження нефропатії при цукровому діабеті, спонсовано Міністерством зі справ ветеранів» [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) вивчали застосування комбінації інгібітору АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА).
Дослідження ONTARGET проводили з участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням, або діабетом II типу з підтвердженим ураженням органів-мішеней в анамнезі. Дослідження VA NEPHRON-D проводили з участю пацієнтів із діабетом II типу та діабетичною нефропатією.
У даних дослідженнях при порівнянні з монотерапією не було виявлено значущих позитивних відмінностей щодо впливу на нирки та/або серцево-судинну систему та летальність, тоді як був встановлений підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії. З урахуванням подібності фармакокінетичних властивостей дані результати також релевантні для інших інгібіторів АПФ та АРА.
Таким чином, не слід сумісно застосовувати інгібітори АПФ та АРА пацієнтам із діабетичною нефропатією.
ALTITUDE («Дослідження зі встановленням кінцевих точок серцево-судинних захворювань та хвороби нирок при застосуванні аліскірену у хворих на цукровий діабет II типу» [Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints]) – дослідження, метою якого було виявлення користі додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або АРА у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та хронічною хворобою нирок, серцево-судинним захворюванням чи поєднанням обох. Дослідження було припинене на ранній стадії через підвищений ризик виникнення ускладнень терапії. Летальний наслідок з причини серцево-судинної патології та інсульти чисельно були більш частими у групі застосування аліскірену, ніж у групі плацебо, при цьому у групі застосування аліскірену, порівняно з групою плацебо, також частіше повідомляли про розвиток небажаних явищ та серйозних небажаних явищ особливого значення (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок).
Валсартан/амлодипін
Комбінація валсартану і амлодипіну забезпечує дозозалежне адитивне зниження артеріального тиску у всьому інтервалі терапевтичних доз. Гіпотензивна дія після прийому разової дози комбінації зберігається протягом 24 годин.
Більше 1400 пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосовували комбінацію валсартан/амлодипін 1 раз на добу у двох плацебо-контрольованих дослідженнях.
Комбінацію валсартан/амлодипін вивчали у ході двох плацебо-контрольованих досліджень з участю пацієнтів з неускладненою есенціальною гіпертензією легкого або помірного ступеня (середній діастолічний тиск у сидячому положенні ≥ 95 та < 110 мм рт. ст.).
Виключалися пацієнти з високим ризиком серцево-судинних порушень: серцевою недостатністю, цукровим діабетом I типу і слабо контрольованим цукровим діабетом II типу, наявністю в анамнезі інфаркту міокарда або інсульту протягом 1 року.
У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому активно контрольованому дослідженні у паралельних групах встановлена нормалізація артеріального тиску (до встановлення діастолічного тиску < 90 мм рт. ст. у кінці випробування) у пацієнтів, артеріальний тиск яких не контролювався належним чином за допомогою монотерапії валсартаном у дозі 160 мг. Артеріальний тиск нормалізувався у 75 % пацієнтів, які застосовували 160 мг/10 мг валсартану/амлодипіну, у 62 % пацієнтів, які застосовували 160 мг/5 мг валсартану/амлодипіну порівняно з 53 % пацієнтів, які застосовували 160 мг валсартану. Додавання 10 мг та 5 мг амлодипіну зумовлювало додаткове зниження систолічного/діастолічного тиску на 6/4,8 мм рт. ст. і 3,9/2,9 мм рт. ст. відповідно порівняно з пацієнтами, які застосовували тільки 160 мг валсартану.
У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому активно контрольованому дослідженні у паралельних групах встановлена нормалізація артеріального тиску (до встановлення діастолічного тиску < 90 мм рт. ст. наприкінці випробування) у пацієнтів, артеріальний тиск яких не контролювався належним чином за допомогою монотерапії амлодипіном у дозі 10 мг. Артеріальний тиск нормалізувався у 78 % пацієнтів, які застосовували 160 мг/10 мг валсартану/амлодипіну порівняно з 67 % пацієнтів, які продовжували застосовувати тільки 10 мг амлодипіну. Додавання 160 мг валсартану зумовлювало додаткове зниження систолічного/діастолічного тиску на 2,9/2,1 мм рт. ст. порівняно з пацієнтами, які застосовували тільки 10 мг амлодипіну. Комбінацію валсартан/амлодипін вивчали в активно контрольованому дослідженні з участю 130 пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, із середнім діастолічним тиском у положенні сидячи ≥ 110 мм рт. ст. і < 120 мм рт. ст. У цьому дослідженні (початковий артеріальний тиск 171/113 мм рт. ст.) схема дозування комбінації валсартан/амлодипін від 160 мг/5 мг до 160 мг/10 мг знижувала сталий артеріальний тиск на 36/29 мм рт. ст. порівняно з 32/28 мм рт. ст. при застосуванні схеми дозування лізиноприлу/гідрохлоротіазиду 10 мг/12,5 мг до 20 мг/12,5 мг.
У двох довготривалих дослідженнях було доведено, що ефект комбінації валсартан/амлодипін зберігався більше 1 року. Раптова відміна препарату не призводила до швидкого підвищення артеріального тиску.
Вік, стать, расова приналежність та індекс маси тіла (≥ 30 кг/м², < 30 кг/м²) не впливали на клінічну відповідь при застосуванні комбінації валсартан/амлодипін.
Дослідження комбінації валсартан/амлодипін з участю пацієнтів інших популяцій, крім хворих на артеріальну гіпертензію, не проводили. Існують дослідження валсартану з участю пацієнтів із серцевою недостатністю та у постінфарктному періоді. Проведені дослідження амлодипіну з участю пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця.
Фармакокінетика.
Лінійність. Валсартан і амлодипін проявляють лінійність фармакокінетики.
Амлодипін.
Всмоктування. Після внутрішнього застосування терапевтичних доз амлодипіну окремо максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягається протягом 6–12 годин. Розрахована абсолютна біодоступність становить від 64 % до 80 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.
Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. У дослідженнях амлодипіну *in vitro* доведено, що у пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, приблизно 97,5 % циркулюючого препарату зв'язується з білками плазми крові.
Біотрансформація. Амлодипін інтенсивно (приблизно 90 %) метаболізується у печінці до неактивних метаболітів.
Виведення. Виведення амлодипіну з плазми двофазне, з періодом напіввиведення приблизно 30–50 годин. Рівноважні рівні у плазмі крові досягаються після постійного введення протягом 7–8 днів. 10 % початкового амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.
Валсартан.
Всмоктування. Після прийому препарату внутрішньо C_{max} валсартану у плазмі крові досягається протягом 2–4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Їжа знижує експозицію, як показує AUC (концентрація у плазмі – час), валсартану приблизно на 40 %, а C_{max} – на 50 %, хоча через 8 годин після застосування концентрація валсартану у плазмі однакова для групи, яка приймала препарат натще, і групи пацієнтів, яка приймала препарат після їжі. Зниження AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна приймати незалежно від прийому їжі.
Розподіл. Рівноважний об'єм розподілу валсартану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, що вказує на те, що валсартан розподіляється у тканинах – неінтенсивно. Валсартан міцно зв'язується з білками плазми (94–97 %), головним чином із сироватковим альбуміном.
Біотрансформація. Валсартан значною мірою не трансформується, оскільки тільки 20 % дози переходить у метаболіти. У плазмі у низьких концентраціях (менше 10 % AUC валсартану) ідентифікований гідроксиметаболіт, який фармакологічно неактивний.
Виведення. Для валсартану характерна багатоекспоненціальна кінетика виведення (час напіввиведення $T_{1/2}\alpha$ < 1 години і $T_{1/2}\beta$ приблизно 9 годин). Валсартан виводиться головним чином у незміненому стані з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (близько 13 % дози). Після внутрішньовенного введення кліренс валсартану у плазмі крові становить приблизно 2 л/год, а його ренальний кліренс – приблизно 0,62 л/год (приблизно 30 % загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.
Валсартан/амлодипін.
Після перорального застосування препарату C_{max} валсартану та амлодипіну у плазмі крові досягається за 3 і 6–8 годин відповідно. Швидкість і ступінь всмоктування препарату еквівалентні біодоступності валсартану та амлодипіну при призначенні в окремих таблетках.
Особливі популяції
Діти.
Дані про фармакокінетику препарату у дітей відсутні.
Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).
Час досягнення C_{max} амлодипіну у плазмі крові приблизно однаковий у пацієнтів молодшого віку і пацієнтів літнього віку. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що призводить до зростання AUC і подовження періоду напіввиведення. Середня системна AUC валсартану в осіб літнього віку на 70 % вища, ніж у пацієнтів молодшого віку, тому необхідно дотримуватися обережності при підвищенні дози.
Ниркова недостатність.
Порушення функції нирок істотно не впливають на фармакокінетику амлодипіну. Як і очікувалося стосовно сполуки, нирковий кліренс якої становить лише 30 % загального плазмового кліренсу, кореляції між станом функції нирок і системною експозицією валсартану не відзначалося.
Порушення функції печінки.
У пацієнтів із печінковою недостатністю знижується кліренс амлодипіну, що призводить до підвищення AUC приблизно на 40–60 %. У середньому у пацієнтів з легкими і помірними хронічними захворюваннями печінки експозиція (визначена за значеннями AUC) валсартану у середньому вдвічі перевищує таку у здорових добровольців (відібрані за віком, статтю та масою тіла). Пацієнти, які мають захворювання печінки, повинні бути обережними при застосуванні препарату.

Клінічні характеристики.
Показання.
Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном.

Протипоказання.
- Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз;
- супутнє застосування АРА, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/ 1,73 м²);
- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- тяжка гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Медикаментозні взаємодії.
Дослідження медикаментозних взаємодій комбінації валсартан/амлодипін з іншими лікарськими засобами не проводили.
Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними.
Інші гіпотензивні лікарські засоби.
Часто застосовувані гіпотензивні лікарські засоби (наприклад, α-блокатори, діуретики) та інші лікарські засоби, які можуть спричиняти появу гіпотензивних небажаних явищ (наприклад, трициклічні антидепресанти, α-блокатори, що застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози), можуть посилювати гіпотензивну дію комбінації.
Взаємодії, пов'язані з амлодипіном.
Супутнє застосування не рекомендоване.
Грейпфрут або грейпфрутовий сік.
Не рекомендується застосування амлодипіну з грейпфрутовим соком або з грейпфрутом, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту лікарського засобу.
Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними.
Інгібітори CYP3A4.
Супутнє застосування амлодипіну з більш або менш потужними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеази, азоловими протигрибковими, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного посилення системного впливу амлодипіну. Клінічні прояви таких фармакокінетичних змін можуть бути посиленими у пацієнтів літнього віку. Можуть бути необхідними клінічний моніторинг та корекція доз.
Індуктори CYP3A4 (протисудомні лікарські засоби (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцин, звіробій звичайний (Hypericum perforatum).
Немає досліджень щодо ефектів індукторів CYP3A4 на амлодипін. Супутнє застосування індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, *Hypericum perforatum*) може призвести до зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові. Рекомендується з обережністю застосовувати амлодипін з індукторами CYP3A4.
Симвастатин.
Багаторазове застосування доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно з застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг для пацієнтів, які застосовують амлодипін.
Дантролен (інфузії).
У тварин спостерігалися летальні випадки вентрикулярних фібриляцій та кардіоваскулярних колапсів у зв'язку з гіперкаліємією після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати супутнього застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, схильним до розвитку злоякісної гіпертермії та при лікуванні злоякісних гіпертермій.
Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними.
Інші.
У ході клінічних досліджень амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, дігоксину, варфарину або циклоспорину.
Взаємодії, пов'язані з валсартаном.
Супутнє застосування не рекомендоване.
Літій.
При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан, відзначалося оборотне підвищення сироваткових концентрацій літію і його токсичності. Супутнє застосування валсартану і літію не рекомендується. Якщо ж застосування такої комбінації необхідно, слід ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові. Ризик підвищення токсичності літію може бути надалі підвищений при сумісному застосуванні з лікарським засобом АДЕНІЗ-АМ та діуретиками.
Калієві добавки, калійзберігаючі діуретики, сольові замінники, що містять калій, або інші лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень калію.
Якщо лікарські засоби, що впливають на калієві канали, призначати у комбінації з валсартаном, слід передбачити частий контроль вмісту калію у плазмі крові.
Лікарські засоби, при супутньому застосуванні яких слід бути уважними.
Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилова кислота (> 3 г/добу) і неселективні НПЗП.
При супутньому застосуванні антагоністів ангіотензину II і НПЗП можливе послаблення гіпотензивної дії. Також супутнє застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗП може підвищувати ризик погіршення ниркових функцій та підвищення рівня калію в сироватці крові. Тому на початку лікування рекомендується контролювати стан функції нирок, а також забезпечувати належний рівень рідини в організмі пацієнта.
Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір).
Результати досліджень *in vitro* з тканиною печінки людини показали, що валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) можуть збільшувати системну експозицію валсартану.
Подвійна блокада РААС з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном.
Результати клінічних досліджень показали, що подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, АРА чи аліскірену призводить до збільшення частоти виникнення таких небажаних явищ як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з лікуванням одним лікарським засобом, що впливає на РААС. Тому супутнє застосування АРА – включаючи валсартан – або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м²).
Інші.
При монотерапії валсартаном не встановлені клінічно значущі лікарські взаємодії з такими лікарськими засобами як: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Особливості застосування.
Безпека та ефективність амлодипіну при лікуванні гіпертензивного кризу не встановлені.
Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові.
У пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (0,4 %) спостерігалася надмірна гіпотензія при лікуванні комбінацією валсартан/амлодипін у рамках плацебо-контрольованих досліджень. У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиновою системою (зі зниженим вмістом натрію та/або об'ємом та у разі одержання високих доз діуретиків), які приймають блокатори ангіотензин-рецепторів, може виникати симптоматична гіпотензія. Рекомендована корекція цього стану перед застосуванням лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ або ретельне медичне спостереження на початку терапії.
При виникненні артеріальної гіпотензії при застосуванні лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ пацієнта слід покласти на спину і якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Після стабілізації артеріального тиску можна продовжити лікування.
Гіперкаліємія.
Слід з обережністю проводити одночасне лікування калієвими добавками, калійзберігаючими діуретиками, сольовими замінниками, що містять калій, або іншими препаратами, які можуть підвищувати рівень калію (гепарин та інші), а також передбачити частий контроль вмісту калію.
Стеноз ниркової артерії.
АДЕНІЗ-АМ слід застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки оскільки рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові можуть збільшуватись.
Трансплантація нирки.
Досвід безпечного застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ пацієнтам з нещодавно перенесеною трансплантацією нирки відсутній.

МІКРОХІМ

Порушення функції печінки.
Валсартан виводиться головним чином у незміненому стані з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та показник AUC (концентрація у плазмі – час) вищий у пацієнтів з ушкодженнями функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Особлива обережність необхідна при застосуванні лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня або обструктивними захворюваннями жовчного міхура.
Максимальна рекомендована доза для пацієнтів з легкими або помірними порушеннями функції печінки без холестазу становить 80 мг валсартану.
Порушення функції нирок.
Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня (ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м²) корекція дози не потрібна. При помірних порушеннях ниркових функцій рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові.
Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м²).
Первинний гіперальдостеронізм.
Пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом не слід приймати антагоніст ангіотензину II валсартан, оскільки їх ренін-ангіотензинова система порушена у зв'язку з основним захворюванням.
Ангіоневротичний набряк.
Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що можуть призвести до обструкції дихальних шляхів та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика, спостерігалися у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.
Серцева недостатність/після перенесеного інфаркту міокарда.
Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у чутливих пацієнтів можливі порушення функцій нирок. У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких функції нирок можуть залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, застосування інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину спричиняло розвиток олігурії та/або прогресуючої азотемії, а також (у рідкісних випадках) гострої ниркової недостатності та/або летального наслідку. Подібні результати відзначалися при застосуванні валсартану. Пацієнтам з серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда слід оцінювати функцію нирок.
У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні (PRAISE-2) амлодипіну у пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) при застосуванні амлодипину частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно з такою при застосуванні плацебо, однак не було значної різниці у появі або погіршенні серцевої недостатності. 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.
Стеноз аорти і мітрального клапана.
Як і при лікуванні іншими вазодилататорами, особливо обережними повинні бути пацієнти, у яких констатований стеноз мітрального клапана або виражений стеноз аорти невисокого ступеня.
Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).
Існують дані, що сумісне застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену підвищує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому не рекомендується проводити подвійну блокаду РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену.
Якщо подвійна блокада є абсолютно необхідною, її слід проводити винятково під наглядом спеціаліста зі здійсненням частого ретельного моніторингу функції нирок, концентрацій електролітів та артеріального тиску. Не слід сумісно застосовувати інгібітори АПФ та АРА пацієнтам з діабетичною нефропатією.
Застосування комбінації валсартан/амлодипін не вивчали у пацієнтів з іншими захворюваннями, крім артеріальної гіпертензії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність.
Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним. Дані епідеміологічних досліджень ризику тератогенності після експозиції інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не були переконливими; проте невелике зростання ризику виключати не можна. Хоча дані контрольованих епідеміологічних досліджень антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII) відсутні, подібний ризик може виникати при застосуванні лікарських засобів цього класу.
Експозиція АРАII у II і III триместрі вагітності, як відомо, чинить токсичну дію на плід людини (зниження ниркової функції, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та новонародженого (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).
У разі якщо АРАII застосовували починаючи з II триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження ниркової функції та кісток черепа плода.
Немовлята, матері яких приймали АРАII, повинні перебувати під ретельним наглядом на випадок розвитку артеріальної гіпотензії.
Період годування груддю.
Оскільки інформація про застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ у період годування груддю відсутня, лікарський засіб не рекомендується застосовувати у період годування груддю; бажано застосовувати альтернативні препарати з вивченим профілем безпеки, особливо у разі годування груддю новонароджених або недоношених дітей.
Фертильність.
Клінічні дослідження впливу на фертильність не проводилися.
Валсартан.
Валсартан не спричиняв небажаних реакцій з боку репродуктивної системи у самців та самок щурів при пероральному застосуванні у дозах до 200 мг/кг на добу. Дана доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини у перерахуванні на мг/м² (у розрахунках використовували дозу 320 мг на добу для перорального прийому пацієнтом масою 60 кг).
Амлодипін.
У деяких пацієнтів, які проходили лікування блокаторами кальцієвих каналів, повідомляли про випадки оборотних біохімічних змін у голівках сперматозоїдів. Клінічних даних з приводу впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. В одному з досліджень на щурах були виявлені небажані реакції з боку фертильності самців.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
У пацієнтів, які застосовують АДЕНІЗ-АМ, може виникати запаморочення або відчуття слабкості після прийому лікарського засобу, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботі з потенційно небезпечними механізмами.
Амлодипін може слабко або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо пацієнти під час застосування амлодипіну відчувають запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їх реакція може порушуватися.

Спосіб застосування та дози.
Пацієнти, у яких артеріальний тиск неадекватно регулюється монопрепаратами амлодипіну або валсартану, можуть бути переведені на комбіновану терапію лікарським засобом АДЕНІЗ-АМ. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Таблетки АДЕНІЗ-АМ можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується приймати АДЕНІЗ-АМ, запиваючи його невеликою кількістю води.
Пацієнтів, які приймають валсартан і амлодипін окремо, можна перевести на АДЕНІЗ-АМ, який містить ті ж самі дози компонентів.
Перед переходом на комбінацію фіксованих доз рекомендується індивідуальний підбір дози з компонентами (тобто амлодипіну і валсартану). У разі клінічної необхідності можна розглянути можливість безпосередньої заміни монотерапії на комбінацію фіксованими дозами.
Максимальна добова доза – 1 таблетка лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ 80 мг/5 мг або 1 таблетка лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ 160 мг/5 мг, або 1 таблетка лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ 160 мг/10 мг (максимально допустимі дози компонентів препарату – 320 мг за вмістом валсартану, 10 мг за вмістом амлодипіну).
Дозування для окремих груп пацієнтів.
Порушення функції нирок.
Немає доступних клінічних даних щодо застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.
Пацієнтам з порушеннями функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. У пацієнтів з порушеннями функції нирок помірного ступеня рекомендується контролювати рівні калію і креатиніну в крові.
Супутнє застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м²).
Цукровий діабет.
Супутнє застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.
Порушення функції печінки.
Лікарський засіб АДЕНІЗ-АМ протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.
З обережністю слід застосовувати лікарський засіб АДЕНІЗ-АМ пацієнтам з порушеннями функції печінки або обструктивними захворюваннями жовчних шляхів. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня без холестазу максимальна рекомендована доза становить 80 мг валсартану.
Рекомендації з дозування амлодипіну для пацієнтів з легким чи помірним порушенням функції печінки не розроблені. При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Показання») і порушенням функції печінки на амлодипін або АДЕНІЗ-АМ необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну в монотерапії або у складі комбінованої терапії.
Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).
Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми.
Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози лікарського засобу пацієнтам літнього віку.
При переведенні таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Показання») і порушенням функції печінки на амлодипін або лікарський засіб АДЕНІЗ-АМ необхідно призначати найменшу з рекомендованих доз амлодипіну у монотерапії або у складі комбінованої терапії.
Педіатричні популяції.
Безпека та ефективність застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ дітям (віком до 18 років) не досліджена. Дані відсутні.

Діти.
Дослідження лікування цим лікарським засобом дітей (віком до 18 років) не проводили. Тому до отримання більш повної інформації лікарський засіб АДЕНІЗ-АМ не рекомендується застосовувати для лікування дітей.

Передозування.
Симптоми.
Дотепер відсутній досвід передозування лікарським засобом АДЕНІЗ-АМ. Основним симптомом передозування валсартаном, імовірно, є виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призвести до наростаючої периферичної вазодилатації і, імовірно, до рефлекторної тахікардії. Повідомляли про значну і потенційно пролоновану системну гіпотензію, аж до шоку і летального наслідку.
Лікування.
Якщо лікарський засіб прийнято нещодавно, слід викликати блювання або промити шлунок. Всмоктування амлодипіну значно знижується при застосуванні активованого вугілля одразу ж або впродовж 2 годин після прийому амлодипіну.
Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням лікарським засобом АДЕНІЗ-АМ, вимагає активної підтримки стану серцево-судинної системи, включаючи частий контроль серцевої і дихальної функцій, підйом кінцівок, уваги до об'єму циркулюючої рідини і сечовипускання. Для відновлення судинного тонусу і артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальний лікарський засіб при відсутності протипоказань для його застосування. При стійкому зниженні артеріального тиску, яке є наслідком блокади кальцієвих каналів, може бути доцільним внутрішньовенне введення кальцію глюконату.
Виведення валсартану і амлодипіну за допомогою гемодіалізу малоімовірне.

Побічні реакції.
Безпека комбінації валсартан/амлодипін була оцінена у ході 5 контрольованих клінічних досліджень. Побічні реакції, що спостерігалися найчастіше або були значними чи тяжкими: назофарингіти, грип, гіперчутливість, головний біль, непритомність, ортостатична гіпотензія, набряки, набряки м'яких тканин, набряки обличчя, периферичні набряки, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, астенія та припливи.
При оцінюванні частоти виникнення побічних реакцій використані такі критерії: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); рідко (≥1/10 000, <1/1000); дуже рідко (<1/10 000); невідомо (частоту не можна оцінити за наявними даними).

Клас системи органів MedDRA	Побічна реакція	Частота		
		АДЕНІЗ-АМ	Амлодипін	Валсартан
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	Часто	–	–
	Грип	Часто	–	–
З боку крові та лімфатичної системи	Зниження рівня гемоглобіну і гематокриту	–	–	Невідомо
	Лейкопенія	–	Дуже рідко	–
	Нейтропенія	–	–	Невідомо
	Тромбоцитопенія, інколи з пурпурою	–	Дуже рідко	Невідомо
З боку імунної системи	Гіперчутливість	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
З боку метаболізму та обміну речовин	Анорексія	Нечасто	–	–
	Гіперкальціємія	Нечасто	–	–
	Гіперглікемія	–	Дуже рідко	–
	Гіперліпідемія	Нечасто	–	–
	Гіперурикемія	Нечасто	–	–
	Гіпокаліємія	Часто	–	–
	Гіпонатріємія	Нечасто	–	–
З боку психіки	Депресія	–	Нечасто	–
	Тривожність	Рідко	–	–
	Безсоння/розлади сну	–	Нечасто	–
	Перепади настрою	–	Нечасто	–
	Сплутаність	–	Рідко	–
З боку нервової системи	Порушення координації	Нечасто	–	–
	Запаморочення	Нечасто	Часто	–
	Постуральне запаморочення	Нечасто	–	–
	Дисгевзія	–	Нечасто	–
	Екстрапірамідний синдром	–	Невідомо	–
	Головний біль	Часто	Часто	–
	Гіпертензія	–	Дуже рідко	–
	Парестезія	Нечасто	Нечасто	–
	Периферична невропатія, невропатія	–	Дуже рідко	–
	Сонливість	Нечасто	Часто	–
	Непритомність	–	Нечасто	–
	Тремор	–	Нечасто	–
	Гіпестезія	–	Нечасто	–
З боку органів зору	Порушення зору	Рідко	Нечасто	–
	Ослаблення зору	Нечасто	Нечасто	–
З боку органів слуху і лабіринту	Шум у вухах	Рідко	Нечасто	–
	Запаморочення	Нечасто	–	Нечасто
З боку серця	Відчуття серцебиття	Нечасто	Часто	–
	Непритомність	Рідко	–	–
	Тахікардія	Нечасто	–	–
	Аритмії (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь)	–	Дуже рідко	–
	Інфаркт міокарда	–	Дуже рідко	–
З боку судин	Гіперемія	–	Часто	–
	Гіпотонія	Рідко	Нечасто	–
	Ортостатична гіпотензія	Нечасто	–	–
	Васкуліт	–	Дуже рідко	Невідомо
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	Нечасто	Дуже рідко	Дуже рідко
	Задишка	–	Нечасто	–
	Фаринголарингеальний біль	Нечасто	–	–
	Ринніт	–	Нечасто	–
З боку шлунково-кишкового тракту	Абдомінальний дискомфорт та біль у верхніх ділянках живота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Зміна ритму дефекації	–	Нечасто	–
	Запор	Нечасто	–	–
	Діарея	Нечасто	Нечасто	–
	Сухість у роті	Нечасто	Нечасто	–
	Диспепсія	–	Нечасто	–
	Гастрит	–	Дуже рідко	–
	Гіперплазія ясен	Нечасто	Дуже рідко	–
	Нудота	Нечасто	Часто	–
	Панкреатит	–	Нечасто	–
З боку гепатобіліарної системи	Атипові проби функції печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну в крові	–	Дуже рідко	Невідомо
	Гепатит	–	Дуже рідко	–
	Внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця	–	Дуже рідко	–
З боку шкіри і підшкірних тканин	Алопеція	–	Нечасто	–
	Ангіоневротичний набряк	–	Дуже рідко	Невідомо
	Бульозний дерматит	–	–	Невідомо
	Еритема	Нечасто	–	–
	Мультиформна еритема	–	Дуже рідко	–
	Екзантема	Рідко	Нечасто	–
	Гіпергідроз	Рідко	Нечасто	–
	Світлочутливість	–	Нечасто	–
	Свербіж	Рідко	Нечасто	Невідомо
	Пурпура	–	Нечасто	–
	Висип	Нечасто	Нечасто	Невідомо
	Знебарвлення шкіри	–	Нечасто	–
	Кропив'янка та інші форми висипу	–	Дуже рідко	–
	Ексфоліативний дерматит	–	Дуже рідко	–
	Синдром Стівенса–Джонсона	–	Дуже рідко	–
	Набряк Квінке	–	Дуже рідко	–
З боку кістково-м'язової системи	Артралгія	Нечасто	Нечасто	–
	Біль у спині	Нечасто	Нечасто	–
	Припухлість суглоба	Нечасто	–	–
	М'язові судоми	Рідко	Нечасто	–
	Біль у м'язах	–	Нечасто	Невідомо
	Припухлість гомілковостопного суглоба	–	Часто	–
	Відчуття тяжкості	Рідко	–	–
З боку нирок і сечовидільної системи	Збільшення рівня креатиніну в крові	–	–	Невідомо
	Розлад сечовипускання	–	Нечасто	–
	Ніктурія	–	Нечасто	–
	Полакіурія	Рідко	Нечасто	–
	Поліурія	Рідко	–	–
	Ниркова недостатність і порушення функції нирок	–	–	Невідомо
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Імпотенція	–	Нечасто	–
	Еректильна дисфункція	Рідко	–	–
	Гінекомастія	–	Нечасто	–
Загальні порушення	Астенія	Часто	Нечасто	–
	Дискомфорт, нездужання	–	Нечасто	–
	Підвищена втомлюваність	Часто	Часто	Нечасто
	Набряк обличчя	Часто	–	–
	Гіперемія, припливи	Часто	–	–
	Біль у грудях, не пов'язаний із серцем	–	Нечасто	–
	Набряки	Часто	Часто	–
	Периферичні набряки	Часто	–	–
	Біль	–	Нечасто	–
	Набряк м'яких тканин	Часто	–	–
Дослідження	Збільшення рівня калію в крові	–	–	Невідомо
	Збільшення маси тіла	–	Нечасто	–
	Зменшення маси тіла	–	Нечасто	–

Додаткова інформація щодо комбінації.
Периферичний набряк, відомий побічний ефект амлодипіну, у пацієнтів, які застосовували комбінацію валсартан/амлодипін, у цілому відзначався з меншою частотою, ніж на тлі застосування амлодипіну окремо. У ході проведення подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень середня частота периферичного набряку, рівномірно розподілена в усьому інтервалі доз, становила 5,1 % для комбінації валсартану/амлодипіну.
Додаткова інформація щодо компонентів лікарського засобу.
Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів лікарського засобу (валсартану або амлодипіну), можуть також виникати і при застосуванні лікарського засобу АДЕНІЗ-АМ, навіть якщо вони не були відзначені у ході проведення клінічних досліджень або у постмаркетинговий період.
Амлодипін:
часто: сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки;
нечасто: безсоння, зміни настрою (включаючи занепокоєння), депресія, тремор, дисгевзія, непритомність, гіпестезія, порушення зору (включаючи диплопію), шум у вухах, гіпотензія, диспное, риніт, блювання, диспепсія, алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, гіпергідроз, свербіж, екзантема, міалгія, м'язові судоми, біль, сечові порушення, збільшення частоти сечовипускання, імпотенція, гінекомастія, біль у грудній клітці, загальне нездужання, збільшення або зменшення маси тіла;
рідко: сплутаність свідомості;
дуже рідко: лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, гіперглікемія, гіпертензія, периферична невропатія, інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, вентрикулярну тахікардію та фібриляцію передсердь), васкуліт, панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен, гепатит, жовтяниця, підвищення рівнів ферментів печінки, зазвичай пов'язане з холестазом, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість. Відзначалися окремі випадки екстрапірамідного синдрому.
Валсартан:
нижченаведені додаткові побічні явища відзначали у ході клінічних випробувань при монотерапії валсартаном незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з лікарським засобом, що вивчається;
частота невідома: зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Термін придатності.
3 роки.

Умови зберігання.
Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу можна за телефоном: +38(050) 309-83-54 (цілодобово).

Дата останнього перегляду. 23.01.2020 р.

МІКРОХІМ