

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

### Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

### Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

### Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

### Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat)

### Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate

Comprimate albe, ovaloide, biconvexe, cu muchii rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VCL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 15 mm (lungime) x 5,9 mm (lățime).

### Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate

Comprimate galben pal, ovaloide, biconvexe, cu muchii rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VDL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 15 mm (lungime) x 5,9 mm (lățime).

#### Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

Comprimate galbene, ovaloide, biconvexe, cu muchiiile rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VEL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 15 mm (lungime) x 5,9 mm (lățime).

#### Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

Comprimate galben-maronii, ovaloide, biconvexe, cu muchiiile rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VHL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 15 mm (lungime) x 5,9 mm (lățime).

#### Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate

Comprimate galben-maronii, ovaloide, biconvexe, cu muchiiile rotunjite, inscripționate „NVR” pe o față și „VFL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 19 mm (lungime) x 7,5 mm (lățime).

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror tensiune arterială este controlată adecvat prin combinație cu amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă (HCT), administrate fie ca trei formule cu un component, fie ca formule cu două sau un component.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

#### Doze

Doza recomandată de Copalia HCT este de o tabletă pe zi, care se va lua, de preferință, dimineața.

Înainte de a trece la tratamentul cu Copalia HCT, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente luate în același timp. Doza de Copalia HCT trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării tratamentului.

Doza maximă recomandată de Copalia HCT este de 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Datorită componentei hidroclorotiazidă, utilizarea de Copalia HCT este contraindicată la pacienții cu anurie (vezi pct. 4.3) și la pacienții cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară (RFG) <30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Datorită componentei valsartan, Copalia HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar Copalia HCT nu este adecvat pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4. și 5.2.). Nu au fost stabilite recomandări cu privire la dozele de amlodipină pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Când pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau Copalia HCT, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă a componentei amlodipină.

#### *Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare*

Experiența privind utilizarea Copalia HCT este limitată, mai ales la administrarea dozei maxime, la pacienți cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare. Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

#### *Pacienții vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)*

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate. Când pacienții vârstnici hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau Copalia HCT, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă a componentei amlodipină.

#### *Copii și adolescenți*

Copalia HCT nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (pacienți cu vârste sub 18 ani) în indicația hipertensiune arterială esențială.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Copalia HCT poate fi administrat cu sau fără alimente.

Comprimetele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă, la aceeași oră din zi și, preferabil, dimineața.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitatea la substanțele active, la alte derivate de sulfonamide, derivați ai dihidropiridinei sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică, ciroză biliară sau colestază.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), anurie și pacienți dializați.
- Administrarea concomitentă a Copalia HCT cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalcemie refractare la tratament și hiperuricemie simptomatică.
- Hipotensiune arterială severă.
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză aortică severă).
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după un infarct miocardic acut.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

#### Pacienți cu depleție sodică și/sau volemică

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 1,7% dintre pacienții tratați cu doza maximă de Copalia HCT (10 mg/320 mg/25 mg) față de 1,8% dintre pacienții tratați cu valsartan/hidroclorotiazidă (320 mg/25 mg), 0,4% dintre pacienții tratați cu amlodipină/valsartan (10 mg/320 mg) și 0,2% dintre cei tratați cu of hidroclorotiazidă/amlodipină (25 mg/10 mg) în cadrul unui studiu controlat la pacienți cu hipertensiune arterială moderată și severă.

La pacienții cu depleție de sodiu și/sau cu depleție volemică, cum sunt cei cărora li se administrează doze mari de diuretice, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică, după inițierea tratamentului cu Copalia HCT. Copalia HCT trebuie utilizat numai după corectarea oricărei depleții preexistente de sodiu și/sau volemică.

Dacă apare hipotensiunea arterială excesivă după administrarea de Copalia HCT, pacientul trebuie menținut în poziție orizontală și, dacă este cazul, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Tratamentul poate fi continuat după stabilizarea tensiunii arteriale.

#### Modificări ale electrolitilor din plasmă

##### Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Într-un studiu controlat cu administrare de Copalia HCT, la mulți dintre pacienți, efectele contrare ale valsartanului 320 mg și hidroclorotiazidei 25 mg asupra concentrației serice de potasiu s-au echilibrat. La alți pacienți, unul dintre efecte poate fi dominant. Trebuie efectuate determinări periodice ale concentrației serice de electroliti pentru detectarea unui posibil dezechilibru al acestei concentrații la intervale adecvate de timp.

Trebuie efectuată determinarea periodică a electrolitilor plasmatici și a potasiului, la intervale adecvate, pentru a detecta posibilul dezechilibru electrolitic, mai ales la pacienți cu alți factori de risc, cum ar fi funcția renală afectată, tratamentul cu alte medicamente sau antecedente de dezechilibru electrolitic.

##### Valsartan

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc potasemia (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie avută în vedere dacă se consideră necesar.

##### Hidroclorotiazida

Tratamentul cu Copalia HCT trebuie început numai după corectarea hipokaliemiei și a oricărei hipomagneziemii coexistente. Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hipokaliemiei sau pot agrava hipokaliemia existentă. Diureticele tiazidice trebuie administrate cu precauție la pacienți cu afecțiuni care implică pierderi accentuate de potasiu, de exemplu nefropatii cu pierdere de săruri și insuficiență prerenală (cardiogenă) a funcției renale. Dacă apare hipokaliemia în timpul tratamentului cu hidroclorotiazidă, trebuie întreruptă administrarea Copalia HCT până la stabilizarea echilibrului kaliemic.

Diureticele tiazidice pot accelera un nou debut al hiponatremiei și alcalozei hipocloremice sau pot agrava hiponatremia preexistentă. A fost observată hiponatremia, însoțită de simptome neurologice (greață, dezorientare progresivă, apatie). Tratamentul cu hidroclorotiazidă trebuie început numai după corectarea hiponatremiei preexistente. În cazul în care apare hiponatremie severă sau rapidă în timpul tratamentului cu Copalia HCT, tratamentul trebuie întrerupt până la normalizarea natremiei.

Toți pacienții cărora li s-au administrat diuretice tiazidice trebuie să fie monitorizați periodic pentru a li se depista dezechilibrele electrolitice, mai ales cele privind potasiul, sodiul și magneziul.

#### Insuficiență renală

Diureticele tiazidice pot accelera apariția azotemiei la pacienții cu boală renală cronică. Când se utilizează Copalia HCT la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a electrolitilor serici (inclusiv kaliemia), creatinemia și concentrația plasmatică a acidului uric. Copalia HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei de Copalia HCT la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ( $\text{RFG} \geq 30 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$ ).

### Stenoza arterei renale

Copalia HCT trebuie utilizat cu prudență în tratamentul hipertensiunii la pacienții cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală sau stenoză pe rinichi unic deoarece ureea și creatinina plasmatică pot crește la acești pacienți.

### Transplant renal

Până în prezent nu există date privind siguranța utilizării Copalia HCT de către pacienții cărora li s-a efectuat recent un transplant renal.

### Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă. Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan, așadar, Copalia HCT nu este adecvat pentru acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

### Angioedem

A fost raportat angioedemul, inclusiv umflarea laringelui și glotei, care a determinat obstrucția căilor respiratorii și/sau umflare a feței, buzelor, faringelui și/sau limbii la pacienții tratați cu valsartan. Unii dintre acești pacienți au prezentat anterior angioedem la administrarea altor medicamente, inclusiv inhibitori ai ECA. Administrarea Copalia HCT trebuie întreruptă imediat la pacienții care prezintă angioedem și nu trebuie reluată.

### Insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare/ post infarct miocardic

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, se pot aștepta modificări ale funcției renale în cazul persoanelor predispuse. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu ECA și cu antagoniștii receptorilor angiotensinei a fost asociat cu oligurie și/sau azotemia progresivă și (rar) cu insuficiența renală acută și/sau cu deces. S-au raportat efecte similare și în cazul valsartanului. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă sau post infarct miocardic trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale.

În cadrul unui studiu pe termen lung (PRAISE-2), placebo controlat, la pacienții cu insuficiență cardiacă de gradul III și IV NYHA (Clasificarea Asociației Cardiologilor din New York) cu etiologie non-ischemică tratați cu amlodipină, amlodipina a fost asociată cu creșterea numărului de raportări de edem pulmonar în ciuda unor diferențe ne semnificative privind incidența agravării insuficienței cardiace comparativ cu placebo.

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și afecțiuni ale arterelor coronare, mai ales la administrarea dozei maxime de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, deoarece datele disponibile la aceste grupe de pacienți sunt limitate.

### Stenoză valvulară aortică și mitrală

Ca toate celelalte vasodilatatoare, se recomandă precauție deosebită la pacienții cu stenoză mitrală sau de stenoză aortică semnificativă care nu este de grad înalt.

### Sarcină

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, paciențele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu trebuie tratați cu valsartan, antagonist al angiotensinei II, pentru că sistemul lor renină-angiotensină este afectat de boala de bază. Așadar, Copalia HCT nu este recomandat pentru această populație.

### Lupus eritematos sistemic

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau agravând lupusul eritematos sistemic.

### Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză și pot crește concentrațiile plasmatice ale colesterolului, trigliceridelor și ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale.

Din cauza componentei hidroclorotiazidă, Copalia HCT este contraindicat în hiperuricemia simptomatică. Hidroclorotiazida poate crește concentrațiile plasmatice de acid uric din cauza clearance-ului scăzut al acidului uric și poate cauza sau agrava hiperuricemia și, de asemenea, poate accelera evoluția gutei la pacienții susceptibili.

Tiazidele scad excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Copalia HCT este contraindicat la pacienții cu hipercalcemie și trebuie utilizat numai după corectarea oricărei hipercalcemii preexistente. Administrarea Copalia HCT trebuie întreruptă dacă hipercalcemia apare în timpul tratamentului. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului cu tiazide. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

### Fotosensibilitate

În timpul tratamentului cu diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu Copalia HCT, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

### Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi îngust

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, a fost asociată cu o reacție idiosincronică care a condus la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi îngust. Simptomele includ debutul acut al unei scăderi a acuității vizuale sau durere oculară și, în mod tipic, au apărut într-un interval de câteva ore până la o săptămână de la inițierea tratamentului. Glaucomul acut cu unghi îngust, netratat, poate conduce la cecitate.

Tratamentul principal constă în oprirea administrării hidroclorotiazidei cât mai repede posibil. Poate fi avut în vedere tratament medical sau chirurgical prompt dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi îngust pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau penicilină.

### Altele

Se recomandă prudență la pacienții care au prezentat anterior hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sunt mai probabile la pacienții cu alergii și astm bronșic.

### Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Se recomandă precauție, inclusiv monitorizarea mai frecventă a tensiunii arteriale, la pacienții vârstnici, mai ales la administrarea dozei maxime de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg deoarece datele disponibile pentru această categorie de pacienți sunt limitate.

### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și BRA nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

### Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale hidroclorotiazidă ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu hidroclorotiazidă trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării hidroclorotiazidă la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

### Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edeeme pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras Copalia HCT și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.



#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii oficiale pentru Copalia HCT privind interacțiuni cu alte medicamente. Astfel, sunt prezentate în această secțiune numai informații privind interacțiunile cu alte medicamente, cunoscute pentru substanțele active individuale.

Totuși, este important să se ia în considerare faptul că Copalia HCT poate crește efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

<b>Componentă individuală a Copalia HCT</b>	<b>Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare</b>	<b>Efectul interacțiunii cu alte medicamente</b>
Valsartan și HCT	Litiu	S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv valsartan, sau tiazide. Deoarece clearance-ul renal al litiului este redus de tiazide, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească la administrarea Copalia HCT. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului în timpul administrării concomitente.
Valsartan	Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerali pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului	În cazul este necesară administrarea unui medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.
Amlodipină	Grepfrut sau suc de grepfrut	Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente.

<b>Componentă individuală a Copalia HCT</b>	<b>Interacțiuni cunoscute cu medicamentele următoare</b>	<b>Efectul interacțiunii cu alte medicamente</b>
Amlodipină	<i>Inhibitori CYP3A4</i> (de exemplu ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.
	Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante, [de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, <i>Hypericum perforatum</i> [sunătoare])	Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, <i>hypericum perforatum</i> ).
	<i>Simvastatină</i>	Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.
	<i>Dantrolen</i> (perfuzie)	La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.
	<i>Tacrolimus</i>	Există un risc crescut de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este necesar.

Valsartan și HCT	<i>Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori ai COX-2), acid acetilsalicilic (&gt;3 g/zi), și AINS neselective</i>	AINS pot atenua efectul antihipertensiv atât al antagoniștilor angiotensinei II, cât și al hidroclorotiazidei, când se administrează concomitent. Suplimentar, utilizarea concomitentă de Copalia HCT și AINS poate conduce la înrăutățirea funcției renale și la o creștere a concentrației de potasiu din plasmă. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.
Valsartan	<i>Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)</i>	Rezultatele unui studiu <i>in vitro</i> la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.
HCT	<i>Alcool etilic, barbiturice sau narcotice</i>	Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice cu substanțe care au, de asemenea, un efect de scădere a tensiunii arteriale (de exemplu reducerea activității sistemului nervos central simpatic sau vasodilatare directă) poate agrava hipotensiunea arterială ortostatică.
	<i>Amantadina</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește riscul de reacții adverse la amantadină.
	<i>Medicamente anticolinergice și alte medicamente care afectează motilitatea gastrică</i>	Medicamentele anticolinergice (de exemplu atropina, biperiden) pot crește biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului. În schimb, se anticipează că substanțele prokinetice, cum este cisaprida, pot scădea biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic.
	<i>Medicamente antidiabetice (de exemplu insulină și medicamente antidiabetice cu administrare orală)</i> <i>- Metformină</i>	Tiazidele pot modifica toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic.  Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.
	<i>Blocante beta-adrenergice și diazoxid</i>	Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot crește riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot crește efectul hiperglicemiant al diazoxidului.
	<i>Ciclosporina</i>	Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate crește riscul hiperuricemiei și complicațiilor de tipul gutei.
	<i>Medicamente citotoxice</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot scădea eliminarea renală a medicamentelor citotoxice (de exemplu ciclofosamidă, complicațiilor de tipul metotrexat) și pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.
	<i>Glicozide digitalice</i>	Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanșarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

<i>Substanțe de contrast iodate</i>	În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanțe iodate. Pacienții trebuie rehidratați înainte de administrare.
<i>Rășini schimbătoare de ioni</i>	Absorbția diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este scăzută de colestiramină sau colestipol. Aceasta poate conduce la efecte subterapeutice ale diureticelor tiazidice. Cu toate acestea, oscilația dozei de hidroclorotiazidă și a rășinii, astfel încât hidroclorotiazida să fie administrată cu minim 4 ore înainte sau 4-6 ore după administrarea rășinilor, ar putea scădea la minim interacțiunea.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de potasiu</i>	Efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei poate fi crescut de administrarea concomitentă de diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, hormon adrenocorticotropic (HACT), amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G și derivați de acid salicilic sau antiaritmice). Dacă aceste medicamente sunt prescrise în asociere cu combinația amlodipină/hidroclorotiazidă/valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu.
<i>Medicamente care influențează concentrația plasmatică de sodiu</i>	Efectul hiponatremic al diureticelor poate fi intensificat de administrarea concomitentă a medicamentelor, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele etc. Este necesară precauție în administrarea pe termen lung al acestor medicamente.
<i>Medicamente care pot induce torsada vârfurilor</i>	Din cauza riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție când este asociată cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor, mai ales antiaritmice clasa Ia și clasa III și unele antipsihotice.
<i>Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfipirazonă și alopurinol)</i>	Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de sulfipirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
<i>Metildopa</i>	La pacienții care au urmat tratament concomitent cu metildopa și hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.
<i>Miorelaxante antidepolarizante (de exemplu tubocurarina)</i>	Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acțiunea curarizantelor.
<i>Alte medicamente antihipertensive</i>	Tiazidele potențează acțiunea antihipertensivă a altor medicamente antihipertensive (de exemplu guanetidină, metildopa, beta-blocanți, vasodilatatoare, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ECA, BRA și inhibitori direcți ai reninei [IDR]).
<i>Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina)</i>	Hidroclorotiazida poate scădea răspunsul la aminele presoare, cum este noradrenalina. Semnificația clinică a acestui efect este incertă și nu este suficientă pentru a opri utilizarea acestora.

---

*Sărurile de calciu și vitamina D*

Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creșterea concentrației plasmatică de calciu. Utilizarea concomitentă a diureticelor de tip tiazidic poate conduce la hipercalemie la pacienții cu predispoziție pentru hipercalemie (de exemplu hiperparatiroidism, neoplazie sau afecțiuni mediate de vitamina D), crescând reabsorbția calciului tubular.

---

*Blocarea dublă a SRAA cu ARA, inhibitori ECA sau aliskiren*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a SRAA, prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, BRA sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

*Sarcina*

*Amlodipină*

La om, siguranța utilizării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în sarcină este recomandată doar când nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

*Valsartan*

Utilizarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (ARAI) nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA pe durata primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice controlate despre riscul asociat cu administrarea de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARAI), riscuri similare pot exista pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Tratamentul cu ARAII trebuie oprit imediat, când sarcina este diagnosticată, și, dacă este cazul, trebuie început un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la ARAII a avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă o verificare cu ultrasunete a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat ARAII trebuie atent monitorizați în ceea ce privește hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Hidroclorotiazida

Există o experiență limitată în ceea ce privește tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolitic și trombocitopenie.

### Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

Nu există experiență privind utilizarea Copalia HCT la femeile însărcinate. Pe baza datelor existente privind componentele, utilizarea Copalia HCT nu este recomandată în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea valsartan în timpul alăptării. Hidroclorotiazida se elimină în laptele matern uman în cantități mici. Tiazidele administrate în doze mari, care conduc la o diureză intensă, pot inhiba producerea laptelui. Utilizarea de Copalia HCT în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Copalia HCT este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile. Sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

### Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea Copalia HCT.

### Valsartan

Valsartan nu a avut efecte adverse asupra funcției de reproducere la șobolani masculi sau femele, la care s-au administrat oral doze de până la 200 mg/kg și zi. Această doză este echivalentă cu o doză de 6 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul presupune administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu greutatea de 60 kg).

### Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții care utilizează Copalia HCT și conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie să se aibă în vedere că uneori poate apare amețeală sau oboseală.

Amlodipina poate avea o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții tratați cu Copalia HCT prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată.

## 4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță a Copalia HCT prezentat mai jos se bazează pe studiile clinice efectuate cu Copalia HCT și pe profilul cunoscut al componentelor individuale, amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă.

### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Copalia HCT a fost evaluată la doza maximă de 10 mg/320 mg/25 mg într-un studiu clinic controlat, pe termen scurt (8 săptămâni), cu 2271 de pacienți, din care 582 de pacienți au primit valsartan în combinație cu amlodipină și hidroclorotiazidă. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și temporare și au necesitat rar întreruperea terapiei. În acest studiu clinic, activ, controlat, cele mai frecvente motive pentru întreruperea terapiei cu Copalia HCT au fost amețelile și hipotensiunea (0,7%).

Într-un studiu clinic, controlat, de 8 săptămâni, nu au fost observate reacții semnificative adverse, noi sau neașteptate, în cazul triplei terapii, față de efectele cunoscute ale monoterapiei sau componentelor terapiei duale.

În studiul clinic, controlat, de 8 săptămâni, modificările observate ale parametrilor de laborator în cazul combinației de Copalia HCT au fost minore și conforme cu mecanismul farmacologic de acțiune a agenților monoterapiei. Prezența valsartanului în combinația triplă a atenuat efectul hipokaliemic al hidroclorotiazidei.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, enumerate în *Baza de date și frecvență MedDRA pe aparate, sisteme și organe*, se referă la Copalia HCT (amlodipină/valsartan/HCT) și amlodipină, valsartan și HCT individual.

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență Copalia HCT	Amlodipină	Valsartan	HCT
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Agranulocitoză, afectarea măduvei osoase	--	--	--	Foarte rare
	Scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Anemie hemolitică	--	--	--	Foarte rare
	Leucopenie	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Rare
	Anemie aplastică	--	--	--	Cu frecvență necunoscută

Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--	Rare
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--	Rare
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Alcaloză hipocloremică	--	--	--	Foarte rare
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--	Foarte frecvente
	Hipomagneziemie	--	--	--	Frecvente
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Agravarea statusului metabolic al diabetului zaharat	--	--	--	Rare
Tulburări psihice	Depresie	--	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Insomnie/tulburări de somn	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Dispoziție oscilantă	--	Mai puțin frecvente	--	
	Confuzie	--	Rare	--	--
Tulburări ale sistemului nervos	Coordonare anormală	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Amețeală	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Amețeală posturală, amețeală la efort	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--	Rare
	Hipertonie	--	Foarte rare	--	--
	Letargie	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Neuropatie periferică, neuropatie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	--	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	--
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Tremor	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipoestezie	--	Mai puțin frecvente	--	--



Tulburări oculare	Glaucom acut cu unghi îngust	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Tulburare vizuală	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Efuziune coroidiană	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări cardiace	Palpitații	--	Frecvente	--	--
	Tahicardia	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardia, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--	Rare
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--	--
Tulburări vasculare	Înroșire	--	Frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--	Frecvente
	Flebită, tromboflebită	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente	--
	Dispnee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)	--	--	--	Foarte rare
	Probleme de respirație, edem pulmonar, pneumonită	--	--	--	Foarte rare
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Gât iritat	Mai puțin frecvente	--	--	--

Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Respirație mirositoare	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Modificarea obiceiurilor intestinale	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Constipație	--	--	--	Rare
	Scăderea apetitului alimentar	--	--	--	Frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Senzație de uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Dispepsie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--	--
	Grețuri	Mai puțin frecvente	Frecvente	--	Frecvente
	Pancreatită	--	Foarte rare	--	Foarte rare
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Valori anormale ale testelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatice	--	Foarte rare**	Cu frecvență necunoscută	--
	Hepatită	--	Foarte rare	--	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--	Rare

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--	
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	--
	Dermatită buloasă	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Reacții cutanate similare cu cele ale lupusului eritematos, reactivarea afecțiunii cutanate lupus eritematos	--	--	--	Foarte rare
	Eritem multiform	--	Foarte rare	--	Cu frecvență necunoscută
	Exantem	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Reacție de fotosensibilitate*	--	Foarte rare	--	Rare
	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--	Rare
	Erupții cutanate tranzitorii	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Decolorarea pielii	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--	Frecvente
	Vasculită necrotizantă și necroză epidermică toxică	--	Cu frecvență necunoscută	--	Foarte rare
	Dermatită exfoliativă	--	Foarte rare	--	--
	Sindrom Stevens-Johnson	--	Foarte rare	--	--
	Edem Quincke	--	Foarte rare	--	--
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Umflarea articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută	--
	Durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Edem la nivelul gleznei	--	Frecvente	--	--

Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea creatininei plasmatice	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Tulburări de micțiune		Mai puțin frecvente		
	Nocturie	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Polachiurie	Frecvente	Mai puțin frecvente		
	Disfuncție renală	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală acută	Mai puțin frecvente	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Insuficiență renală și afectarea funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Frecvente
	Ginecomastie		Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Abazie, tulburări de mers	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	Cu frecvență necunoscută
	Disconfort, stare generală proastă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Durere toracică non-cardiacă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--	--
	Pirexie	--	--	--	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creșterea nivelului de lipide	--	--	--	Foarte frecvente
	Creșterea azotului ureei din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea acidului uric din sânge	Mai puțin frecvente	--	--	
	Glicozuria	--	--	--	Rare
	Scăderea concentrației plasmatice de potasiu	Mai puțin frecvente	--	--	--
	Creșterea concentrației plasmatice de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Luare în greutate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--	--

\* Vezi pct. 4.4 Fotosensibilitate

\*\* În principal corelate cu colestază

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cancer cutanat de tip non-melanom: pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între hidroclorotiazidă și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Nu există experiență privind supradozajul cu Copalia HCT. Principalul simptom al unui supradozaj cu valsartan este posibil să fie hipotensiunea arterială marcată și o stare de amețeală. Supradozajul cu amlodipină poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. La administrarea amlodipinei, s-au raportat hipotensiune sistemică pronunțată, inclusiv șoc cu sfârșit letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

### Tratament

#### *Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă*

Hipotensiunea arterială semnificativă din punct de vedere clinic, cauzată de un supradozaj cu Copalia HCT impune asigurarea de asistență cardiovasculară activă, incluzând monitorizarea frecventă a funcțiilor cardiace și respiratorii, așezarea extremităților într-o poziție superioară față de restul corpului și supravegherea volumului circulant și a cantității de urină produsă. Un vasoconstrictor poate ajuta la restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale cu condiția ca utilizarea sa să nu fie contraindicată. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi util pentru inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

#### *Amlodipină*

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină. Este puțin probabil ca amlodipina să fie eliminată prin hemodializă.

#### *Valsartan*

Este puțin probabil ca valsartanul să fie eliminat prin hemodializă.

#### *Hidroclorotiazidă*

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultată din diureză excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale supradozajului sunt grețurile și somnolența. Hipokaliemia poate conduce la spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de glucozide digitale sau anumite produse medicamentoase antiaritmice.

Nivelul la care hidroclorotiazida este eliminată prin hemodializă nu a fost stabilită încă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai angiotensinei II, alte combinații, codul ATC: C09DX01.

#### Mecanism de acțiune

Copalia HCT asociază trei compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II, iar hidroclorotiazida aparține clasei de diuretice tiazidice. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv.

#### Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

##### Eficacitate și siguranță clinică

Copalia HCT a fost studiat într-un studiu dublu orb, activ, controlat, la pacienții hipertensivi. Un total de 2271 de pacienți cu hipertensiune arterială moderată până la severă (tensiunea arterială medie de bază sistolică/diastolică a fost de 170/107 mmHg) au primit tratamente cu amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/ hidroclorotiazidă 320 mg/25 mg, amlodipină/valsartan 10 mg/320 mg, sau hidroclorotiazidă/amlodipină 25 mg/10 mg. La debutul studiului, pacienților li s-au administrat doze mai mici din combinația terapeutică și li s-a mărit doza până la doza maximă până în săptămâna 2.

În săptămâna 8, reducerea medie a tensiunii arteriale sistolice/diastolice a fost de 39,7/24,7 mmHg la administrarea de Copalia HCT, 32,0/19,7 mmHg la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă, 33,5/21,5 mmHg la administrarea de amlodipină/valsartan și 31,5/19,5 mmHg la administrarea de amlodipină/hidroclorotiazidă. Tripla combinație terapeutică a fost statistic superioară fiecăreia dintre combinațiile terapeutice duale pentru reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice. Reducerea tensiunii arteriale diastolice și sistolice la administrarea de Copalia HCT a fost cu 7,6/5,0 mmHg mai mare față de valsartan/hidroclorotiazidă, cu 6,2/3,3 mmHg mai mare față de amlodipină/valsartan și cu 8,2/5,3 mmHg mai mare față de amlodipină/hidroclorotiazidă. Efectul total de reducere a tensiunii arteriale a fost obținut în 2 săptămâni de administrare a dozei maxime de Copalia HCT. Procentaje statistic mai mari de pacienți au atins controlul tensiunii arteriale (<140/90 mmHg) la administrarea de Copalia HCT (71%) comparativ cu fiecare dintre combinațiile triple terapeutice (45-54%) (p<0,0001).

Într-un subgrup de 283 de pacienți care s-au concentrat pe monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, au fost observate niveluri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice clinic și statistic superioare în 24 de ore la administrarea combinației triple comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă, valsartan/amlodipină, și hidroclorotiazidă/amlodipină.

#### Amlodipină

##### Mecanism de acțiune

Componenta amlodipină din Copalia HCT inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede, producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale.

##### Efecte farmacodinamice

Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropiridinice cât și cele non-dihidropiridinice. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

În urma administrării dozelor terapeutice pacienților cu hipertensiune arterială, amlodipina produce vasodilatare, având ca rezultat scăderea tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale nu sunt însoțite de modificări semnificative ale ritmului cardiac sau ale valorilor plasmatică ale catecolaminelor în cazul utilizării pe termen lung.

Concentrațiile plasmatică se corelează cu efectul atât la pacienții tineri cât și la cei vârstnici.

La pacienții hipertensivi cu funcție renală normală, dozele terapeutice de amlodipină au produs scăderea rezistenței vasculare renale și creșteri ale vitezei de filtrare glomerulară și a debitului plasmatic renal real fără modificarea fracției de filtrare sau a proteinuriei.

Ca și în cazul altor blocanți ai canalelor de calciu, măsurătorile hemodinamice ale funcției cardiace efectuate în timpul repausului sau în timpul desfășurării de activități fizice (sau mers) la pacienții cu funcție ventriculară normală, tratați cu amlodipină, au evidențiat în general o mică creștere a indicelui cardiac fără o influență semnificativă asupra  $dp/dt$  sau asupra presiunii sau volumului telediastolic al ventriculului stâng. În cadrul studiilor hemodinamice, amlodipina nu a fost asociată cu un efect inotrop negativ când este administrată în dozele din intervalul terapeutic la animale și oameni sănătoși, chiar și atunci când este administrată la oameni concomitent cu betablocante.

Amlodipina nu afectează funcția sinoatrială nodală sau de conducere atrioventriculară la animale și oameni sănătoși. În cadrul studiilor clinice în care amlodipina a fost administrată împreună cu betablocante pacienților care suferă fie de hipertensiune arterială fie de angină, nu s-au observat efecte adverse asupra parametrilor electrocardiografe.

Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină stabilă cronică, cu angină vasospastică și cu afecțiuni ale arterelor coronare documentate angiografic.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, privind morbiditatea-mortalitatea, denumit Studiul privind tratamentul antihipertensiv și de reducere a concentrațiilor plasmatică ale lipidelor pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT) pentru a compara terapiile mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie față de terapia diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizați și urmăriți pe o durată medie de 4,9 ani. Pacienți prezentau cel puțin un factor de risc suplimentar privind afecțiunea coronariană, inclusiv: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (>6 luni înainte de înscriere) sau altă afecțiune cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), concentrație plasmatică a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) - colesterol <35 mg/dl sau <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiogramă (20,9%), status prezent de fumător (21,9%).

Criteriul de evaluare finală principal a fost un compozit de boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind criteriul de evaluare finală principal între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: risc relativ (RR) 0,98, interval de încredere 95% (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Dintre criteriile de evaluare finale secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare compozit combinat cardiovascular) a fost semnificativ mai mare în grupul căruia i s-a administrat amlodipină în comparație cu grupul căruia i s-a administrat clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38, ÎI 95% [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență privind mortalitatea din toate cauzele între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă, RR 0,96 ÎI 95% [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

## Valsartan

### Mecanism de acțiune

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT<sub>1</sub>, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II.

### Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea valsartanului pacienților cu hipertensiune arterială determină o scădere a tensiunii arteriale fără a afecta pulsul.

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni.

## Hidroclorotiazida

### Mecanism de acțiune

Zona de acțiune a diureticelor tiazidice este, în principal, în tubul contort distal al nefronului. S-a demonstrat că există un receptor de mare afinitate în cortexul renal ca loc de legare principal pentru acțiunea diureticelor tiazidice, precum și pentru inhibarea transportului NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport de transport al grupelor ionice, Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>, probabil prin competiția pentru situsul Cl<sup>-</sup>, astfel afectând mecanismele electrolitice de reabsorbție: în mod direct cresc eliminarea de sodiu și clor într-o proporție aproximativ egală, și indirect, prin această acțiune diuretică scad volumul plasmatic, cu creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice, secreția de aldosteron și pierderea urinară de potasiu, precum și o scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

### Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între hidroclorotiazidă și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constatat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de hidroclorotiazidă (≥50 000 mg cumulativ) au fost asociate cu un risc relativ (RR) ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95%: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la hidroclorotiazidă: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95%: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Copalia HCT la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiune arterială esențială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## Altele: Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și unui BRA.



ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și BRA.

Prin urmare, inhibitorii ECA și BRA nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică (vezi pct. 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un BRA la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Liniaritate

Amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida prezintă o farmacocinetică lineară.

### Amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

În urma administrării orale de Copalia HCT la adulți sănătoși, concentrațiile maxime plasmatice ale amlodipinei, valsartanului și hidroclorotiazidei sunt atinse în 6-8 ore, 3 ore, respectiv 2 ore. Rata și măsura absorbției amlodipinei, valsartan și hidroclorotiazidei din Copalia HCT sunt aceleași ca atunci când sunt administrate individual.

### Amlodipina

#### Absorbție

După administrarea orală a dozelor terapeutice de amlodipină în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de amlodipină se atinge după 6-12 ore. S-a calculat că biodisponibilitatea absolută se situează între 64% și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingerarea de alimente.

#### Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studii *in vitro* cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

#### Metabolizare

Amlodipina este metabolizată în proporție mare (aproximativ 90%) la nivelul ficatului în metaboliți inactivi.

### Eliminare

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30 până la 50 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru s-au atins după o administrare continuă timp de 7-8 zile. Zece la sută din cantitatea de inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

### Valsartan

#### Absorbție

După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrația plasmatică maximă de valsartan se atinge după 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele diminuează expunerea (calculată cu ajutorul ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) cu aproximativ 50%, deși, începând cu 8 ore după administrarea dozei, concentrațiile plasmatice ale valsartanului sunt similare la grupurile care au consumat alimente cu ale celor care nu au consumat. Cu toate acestea, scăderea ASC nu este însoțită de o diminuare semnificativă din punct de vedere clinic a efectului terapeutic, astfel valsartanul putând fi administrat cu sau fără alimente.

#### Distribuție

Volumul de distribuție al valsartanului la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, indicând că valsartanul nu se distribuie în proporție mare în țesuturi. Valsartanul se leagă intens de proteinele plasmatice (94-97%), în principal de albumina plasmatică.

#### Metabolizare

Valsartanul nu se metabolizează în mod semnificativ, doar 20% din doză fiind recuperată sub formă de metaboliți. În plasmă s-au identificat concentrații scăzute ale unui hidroximetabolit (sub 10% din ASC a valsartanului). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

### Eliminare

Valsartanul prezintă o cinetică de descompunere multiexponențială ( $t_{1/2\alpha} < 1$  oră și  $t_{1/2\beta}$  aproximativ 9 ore). Valsartanul se elimină în principal prin fecale (aproximativ 83% din doză) și urină (aproximativ 13% din doză), în principal sub formă nemetabolizată. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/oră, iar clearance-ul său renal este de 0,62 l/oră (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire al valsartanului este de 6 ore.

### Hidroclorotiazida

#### Absorbție

Absorbția hidroclorotiazidei, după o doză administrată oral, este rapidă ( $t_{max}$  aproximativ 2 ore). Creșterea ASC medie este liniară și proporțională cu doza, în intervalul terapeutic.

Efectul alimentelor asupra absorbției hidroclorotiazidei, dacă există, este mic și are o semnificație clinică minimă. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 70%, după administrarea orală.

#### Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatice (40-70%), în principal, de albumină serică. De asemenea, hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite, la valori, de aproximativ 3 ori față de valoarea plasmatică.

#### Metabolizare

Hidroclorotiazida este eliminată, cu preponderență, ca și compus nemodificat.

### Eliminare

Hidroclorotiazida este eliminată din plasma, cu un timp de înjumătățire mediu de 6 până la 15 ore în faza terminală de eliminare. Nu există nicio modificare a cineticii hidroclorotiazidei la modificarea dozei, iar acumularea este minimă când doza este administrată o dată pe zi. Peste 95% din doza absorbită se elimină prin urină nemodificată. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă și secreție activă la nivelul tubilor renali.

### Populații speciale

#### Copii și adolescenți (sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind populația pediatrică.

#### Pacienți vârstnici (vârsta de 65 ani și peste)

Timpul de atingere al concentrației plasmatice maxime al amlodipinei este similar pentru pacienții tineri și pentru cei vârstnici. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșterea ariei de sub curbă (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. ASC sistemică medie a valsartanului este cu 70% mai mare la vârstnici comparativ cu cei tineri, astfel fiind necesară prudență în momentul creșterii dozei.

Expunerea sistemică la valsartan este ușor mărită a pacienții vârstnici comparativ cu pacienții tineri, dar acest lucru nu s-a dovedit a avea semnificație clinică.

Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut atât la utilizatorii vârstnici sănătoși, cât și la cei pacienții hipertensivi, comparativ cu voluntari tineri sănătoși.

Cum cele trei componente sunt la fel de bine tolerate la pacienții tineri și vârstnici, se recomandă terapii cu doze normale (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență renală

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată în mod semnificativ de insuficiența renală. După cum se așteaptă în cazul unui compus al cărui clearance renal reprezintă doar 30% din clearance-ul plasmatic total, nu s-a observat nici o corelație între funcția renală și expunerea sistemică la valsartan.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată pot primi, așadar, doza inițială obișnuită (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În prezența insuficienței renale, concentrațiile plasmatice medii maxime și valorile ASC ale hidroclorotiazidei cresc, iar rata de excreție urinară scade. La pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată, a fost observată o creștere de 3 ori a ASC a hidroclorotiazidei. La pacienții cu insuficiență renală severă, a fost observată o creștere de 8 ori a ASC. Copalia HCT este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă, anurie sau care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.3).

#### Insuficiență hepatică

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină o creștere a ASC de aproximativ 40-60%. În medie, la pacienții cu o boală cronică hepatică ușoară până la moderată, expunerea (evaluată în funcție de valorile ASC) la valsartan este dublă față de cea observată la voluntarii sănătoși (care au caracteristici similare în ceea ce privește vârsta, sexul și greutatea). Din cauza componentei valsartan, Copalia HCT este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.3).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Amlodipină/Valsartan/Hidroclorotiazidă

Într-o serie de studii preclinice de siguranță efectuate pe câteva specii de animale cu amlodipină, valsartan, hidroclorotiazidă, valsartan/hidroclorotiazidă, amlodipină/valsartan și amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă (Copalia HCT), nu au existat dovezi de toxicitate sistemică sau la nivelul organelor care ar afecta advers dezvoltarea Copalia HCT pentru administrare clinică la oameni.

Studii preclinice de siguranță de până la 13 săptămâni au fost efectuate cu administrarea de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă la șobolani. Combinația a condus la reducerea anticipată a masei de celule roșii (eritrocite, hemoglobină, hematocrit și reticulocite), creșterea concentrației plasmatice ureei, creșterea concentrației plasmatice a creatininei, creșterea concentrației plasmatice a potasiului, hiperplazie juxtaglomerulară (JG) la nivelul rinichilor și eroziuni focale la nivelul glandelor stomacale la șobolani. Toate aceste modificări au fost reversibile după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni și au fost considerate efecte farmacologice exagerate.

Combinația de amlodipină/valsartan/ hidroclorotiazidă nu a fost testată cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, neexistând dovezi ale interacțiunilor dintre aceste substanțe care sunt pe piață de mult timp. Totuși, amlodipina, valsartanul și hidroclorotiazida au fost testate individual cu privire la genotoxicitate sau carcinogenicitate, cu rezultate negative.

#### Amlodipină

##### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

##### Afectarea fertilității

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg și zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi mature și celule Sertoli.

##### Carcinogenitate, mutagenitate

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare\*, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

\*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

## Valsartan

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La șobolan, administrarea unor doze toxice pentru mamă (600 mg/kg și zi) în timpul ultimelor zile de gestație și lactației au determinat o rată mai mică de supraviețuire, o creștere mai mică în greutate și o întârziere în dezvoltare (detașare a pavilionului urechii externe și deschidere a canalului auricular) la pui (vezi pct. 4.6). Aceste doze administrate la șobolan (600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul ia în considerare administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

În studiile preclinice de siguranță, administrarea de doze mari de valsartan (între 200 și 600 mg/kg) a provocat la șobolani o scădere a parametrilor eritrocitari (numărul de eritrocite, valoarea hemoglobinei, hematocritul) și dovezi de modificare a hemodinamicii renale (creștere moderată a uremiei, hiperplazie tubulară renală și bazofilie la masculi). Aceste doze administrate la șobolan (între 200 și 600 mg/kg și zi) sunt de aproximativ 6 până la 18 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> (calculul ia în considerare o administrarea orală a unei doze de 320 mg pe zi la un pacient cu o greutate de 60 kg).

La maimuțele marmoset, în cazul administrării de doze comparabile, modificările au fost similare, dar mai severe, în special la nivel renal, unde modificările au determinat nefropatie, inclusiv creștere a uremiei și a creatininemiei.

De asemenea, la ambele specii a fost observată hipertrofia celulelor renale juxtaglomerulare. Toate modificările au fost considerate a fi consecința acțiunii farmacologice a valsartanului, care produce hipotensiune arterială prelungită, mai ales la maimuțele marmoset. La dozele terapeutice de valsartan administrate la om, hipertrofia celulelor juxtaglomerulare renale nu pare a avea nicio relevanță.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate

##### Nucleu

Celuloză microcristalină

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

##### Film

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa.s)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 4000

Talc

#### Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate

##### Nucleu

Celuloză microcristalină

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa.s)

Macrogol 4000

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid de fier, galben (E172)

Oxid de fier, roșu (E172)

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

Nucleu

Celuloză microcristalină

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa.s)

Macrogol 4000

Talc

Dioxid de titan (E171)

Oxid de fier, galben (E172)

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

Nucleu

Celuloză microcristalină

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa.s)

Macrogol 4000

Talc

Oxid de fier, galben (E172)

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate

Nucleu

Celuloză microcristalină

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa.s)

Macrogol 4000

Talc

Oxid de fier, galben (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC/PVDC. Un blister conține 7, 10 sau 14 comprimate filmate.

Mărimile ambalajului: 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate.

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 20 de cutii, fiecare conținând 14 comprimate.

Blistere perforate din PVC/PVDC pentru eliberarea unei unități dozate pentru utilizare în spital:

Mărimile ambalajului: 56, 98 sau 280 comprimate filmate

Ambalaje colective care conțin 280 comprimate, conținând 4 de cutii, fiecare conținând 70 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate

EU/1/09/575/001-012

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate

EU/1/09/575/013-024

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

EU/1/09/575/025-036

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate

EU/1/09/575/037-048

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate

EU/1/09/575/049-060

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 4 noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 iulie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

#### **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italia

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
280 comprimate filmate  
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/001	14 comprimate filmate
EU/1/09/575/002	28 comprimate filmate
EU/1/09/575/003	30 comprimate filmate
EU/1/09/575/004	56 comprimate filmate
EU/1/09/575/005	90 comprimate filmate
EU/1/09/575/006	98 comprimate filmate
EU/1/09/575/007	280 comprimate filmate
EU/1/09/575/008	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/009	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/010	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

<b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b>
----------------------------------

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

<b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b>
---

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.  
70x1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/012	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/011	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 280 (20 ambalaje a câte 14) comprimate filmate.  
Ambalaj colectiv: 280 (4 ambalaje a câte 70x1) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/012	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/011	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
280 comprimate filmate  
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/013	14 comprimate filmate
EU/1/09/575/014	28 comprimate filmate
EU/1/09/575/015	30 comprimate filmate
EU/1/09/575/016	56 comprimate filmate
EU/1/09/575/017	90 comprimate filmate
EU/1/09/575/018	98 comprimate filmate
EU/1/09/575/019	280 comprimate filmate
EU/1/09/575/020	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/021	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/022	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

<b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b>
----------------------------------

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

<b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b>
---

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.  
70 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/024	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/023	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 280 (20 ambalaje a câte 14) comprimate filmate.  
Ambalaj colectiv: 280 (4 ambalaje a câte 70x1) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/024	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/023	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
280 comprimate filmate  
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/025	14 comprimate filmate
EU/1/09/575/026	28 comprimate filmate
EU/1/09/575/027	30 comprimate filmate
EU/1/09/575/028	56 comprimate filmate
EU/1/09/575/029	90 comprimate filmate
EU/1/09/575/030	98 comprimate filmate
EU/1/09/575/031	280 comprimate filmate
EU/1/09/575/032	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/033	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/034	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

<b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b>
----------------------------------

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

<b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b>
---

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.  
70x1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/036	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/035	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 280 (20 ambalaje a câte 14) comprimate filmate.  
Ambalaj colectiv: 280 (4 ambalaje a câte 70x1) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/036	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/035	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
280 comprimate filmate  
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/037	14 comprimate filmate
EU/1/09/575/038	28 comprimate filmate
EU/1/09/575/039	30 comprimate filmate
EU/1/09/575/040	56 comprimate filmate
EU/1/09/575/041	90 comprimate filmate
EU/1/09/575/042	98 comprimate filmate
EU/1/09/575/043	280 comprimate filmate
EU/1/09/575/044	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/045	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/046	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

<b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b>
----------------------------------

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

<b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b>
---

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.  
70x1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/048	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/047	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 280 (20 ambalaje a câte 14) comprimate filmate.  
Ambalaj colectiv: 280 (4 ambalaje a câte 70x1) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/048	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/047	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
280 comprimate filmate  
56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)  
280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/049	14 comprimate filmate
EU/1/09/575/050	28 comprimate filmate
EU/1/09/575/051	30 comprimate filmate
EU/1/09/575/052	56 comprimate filmate
EU/1/09/575/053	90 comprimate filmate
EU/1/09/575/054	98 comprimate filmate
EU/1/09/575/055	280 comprimate filmate
EU/1/09/575/056	56 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/057	98 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)
EU/1/09/575/058	280 x 1 comprimat filmat (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

<b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b>
----------------------------------

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

<b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b>
---

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.  
70x1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/060	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/059	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 280 (20 ambalaje a câte 14) comprimate filmate.  
Ambalaj colectiv: 280 (4 ambalaje a câte 70x1) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/575/060	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 20 cutii a 14 comprimate)
EU/1/09/575/059	280 comprimate filmate (ambalaj colectiv, 4 cutii a 70 comprimate) (unitate dozată)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate**  
**Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate**  
**Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate**  
**Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate**  
**Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate**  
amlodipină/valsartan/hidroclorotiazidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Copalia HCT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Copalia HCT
3. Cum să utilizați Copalia HCT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Copalia HCT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Copalia HCT și pentru ce se utilizează**

Copalia HCT comprimate conține trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Toate aceste substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Amlodipina aparține unui grup de substanțe numite „blocanți ai canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge, ceea ce previne îngustarea acestora.
- Valsartanul aparține unui grup de substanțe numite „antagoniști ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp și determină îngustarea vaselor de sânge, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Valsartanul acționează prin blocarea efectului angiotensinei II.
- Hidroclorotiazida aparține unui grup de substanțe denumite „diuretice tiazidice”. Hidroclorotiazida crește volumul de urină, determinând implicit scăderea tensiunii arteriale.

Ca rezultat al tuturor celor trei mecanisme, vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

Copalia HCT este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute la pacienți adulți a căror tensiune arterială este deja controlată în timp ce iau amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă și care pot beneficia de avantajul de a lua un comprimat care conține toate cele trei substanțe.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Copalia HCT

### Nu utilizați Copalia HCT

- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este recomandat să se evite Copalia HCT și în primele luni de sarcină – vezi pct. Sarcina.)
- dacă sunteți alergic la amlodipină, la oricare alt blocant al canalelor de calciu, valsartan, hidroclorotiazidă, derivați din sulfonamide (medicamente folosite pentru tratarea infecțiilor pulmonare sau infecțiile urinare) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă suferiți de boală a ficatului, distrugerea canalelor biliare mici din interiorul ficatului (ciroză biliară) care conduc la acumularea bilei în ficat (colestază).
- dacă aveți probleme renale **grave** sau dacă faceți dializă.
- dacă nu puteți produce urină (anurie).
- dacă concentrația de potasiu sau de sodiu din sânge este prea mică în ciuda tratamentului pentru creșterea concentrațiilor de potasiu sau sodiu din sângele dumneavoastră.
- dacă concentrația de calciu din sânge este prea mare în ciuda tratamentului pentru reducerea concentrațiilor de calciu din sângele dumneavoastră.
- dacă aveți gută (cristale de acid uric în articulații).
- dacă aveți tensiune arterială mică severă (hipotensiune arterială).
- dacă prezentați îngustare a valvei aortice (stenoză aortică) sau aveți șoc cardiogenic (o afecțiune în care inima nu poate furniza suficient sânge în organism).
- dacă aveți insuficiență cardiacă după un infarct miocardic.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

**Dacă vi se aplică oricare dintre cele prezentate mai sus, nu utilizați Copalia HCT și discutați cu medicul dumneavoastră.**

### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Copalia HCT, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți o concentrație scăzută de potasiu sau magneziu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm anormal al inimii).
- dacă aveți concentrații scăzute de sodiu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt oboseală, confuzie, spasme musculare, convulsii).
- dacă aveți o concentrație crescută de calciu în sânge (cu sau fără simptome, cum sunt greață, vărsături, constipație, durere stomacală, urinare frecventă, sete, slăbiciune musculară și spasme).
- dacă aveți probleme renale, ați suferit un transplant renal sau vi s-a spus că suferiți de îngustarea arterei renale.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau o afecțiune a arterei coronare, mai ales dacă vi s-a prescris doza maximă de Copalia HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- dacă ați avut un infarct miocardic. Urmați cu atenție instrucțiunile medicului dumneavoastră la administrarea primei doze. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, să verifice funcția rinichilor dumneavoastră.
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecțiune numită „stenoză aortică sau mitrală”) sau mușchiul inimii s-a îngroșat anormal (afecțiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
- dacă suferiți de hiperaldosteronism. Aceasta este o boală în care glandele dumneavoastră suprarenale produc prea mult hormon aldosteron. Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, utilizarea Copalia HCT nu este recomandată.
- dacă suferiți de o afecțiune denumită lupus eritematos sistemic (denumită și „lupus” sau „LES”).

- dacă aveți diabet zaharat (concentrații mari ale zahărului în sânge).
- dacă aveți concentrații mari ale colesterolului sau trigliceridelor în sânge.
- dacă aveți reacții ale pielii, cum ar fi erupții cutanate tranzitorii după expunerea la soare.
- dacă ați avut reacții alergice la utilizarea altor medicamente care scad tensiunea arterială (un tip de medicamente denumite „medicamente pentru eliminarea apei”), mai ales dacă suferiți de astm și alergii.
- dacă ați fost bolnav(ă) (vărsături sau diaree).
- dacă ați prezentat umflare, mai ales a feței și gâtului, în timpul administrării altor medicamente (inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Dacă prezentați aceste simptome, opriți administrarea Copalia HCT și contactați imediat medicul. Nu trebuie să mai luați niciodată Copalia HCT.
- dacă aveți amețeli și/sau senzație de leșin în timpul tratamentului cu Copalia HCT, informați imediat medicul.
- dacă prezentați o scădere a acuității vizuale sau durere oculară. Acestea ar putea fi simptome ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale creșterii presiunii la nivelul ochilor și pot apărea în câteva ore până la o săptămână de la administrarea Copalia HCT, putând conduce la afectarea permanentă a vederii, dacă nu sunt tratate.
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren.
- dacă ați avut cancer de piele sau dacă vă apare pe piele o leziune neașteptată în timpul tratamentului. Tratamentul cu hidroclorotiazidă, în special tratamentul de lungă durată cu doze mari, poate mări riscul de anumite tipuri de cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom). Protejați-vă pielea împotriva expunerii la soare și la raze UV în timp ce utilizați Copalia HCT.
- dacă ați avut probleme de respirație sau la plămâni (inclusiv inflamație sau lichid în plămâni) în urma administrării de hidroclorotiazidă în trecut. Dacă aveți dificultăți de respirație severe sau dificultăți de respirație după administrarea Copalia HCT, solicitați imediat asistență medicală.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi punctul „Nu utilizați Copalia HCT”.

**Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, informați-vă medicul înainte de utilizarea Copalia HCT.**

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea Copalia HCT de către copii și adolescenți sub 18 ani.

### **Vârstnici (65 de ani și peste)**

Copalia HCT poate fi utilizat de persoane de 65 de ani și peste, la aceeași doză ca pentru ceilalți adulți și în același mod în care au luat cele trei substanțe numite amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă. Pacienților vârstnici, mai ales celor cărora li se administrează doza maximă de Copalia HCT (10 mg/320 mg/25 mg), trebuie să li se verifice regulat tensiunea arterială.



## **Copalia HCT împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție. Este posibil ca în unele cazuri să fiți nevoit să întrerupeți administrarea unuia dintre medicamente. Acest lucru este important mai ales dacă folosiți oricare dintre medicamentele enumerate mai jos:

### A nu se administra cu:

- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
- medicamente sau substanțe care cresc concentrația de potasiu din sânge. Acestea includ suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, substanțe care economisesc potasiul și heparină;
- inhibitori ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu utilizați Copalia HCT” și „Atenționări și precauții”).

### Trebuie administrare cu precauție:

- alcool, somnifere și anestezice (medicamente care permit pacienților să intre în operație și alte proceduri);
- amantadina (un medicament utilizat pentru tratamentul bolii Parkinson, folosită și pentru tratamentul sau prevenirea anumitor boli cauzate de virusi);
- medicamente anticolinergice (medicamente folosite pentru tratarea unei serii de tulburări, precum crampe gastrointestinale, spasme ale vezicii urinare, astm, rău de mișcare, spasme musculare, boala Parkinson și ca adjuvant pentru anestezie);
- medicamente anticonvulsivante și medicamente de stabilizarea dispoziției folosite pentru tratarea epilepsiei și afecțiunii bipolare (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
- colestiramină, colestipol sau alte rășini (substanțe folosite mai ales pentru tratarea concentrațiilor mari de grăsimi din sânge);
- simvastatina (un medicament utilizat pentru controlul nivelurilor ridicate de colesterol);
- ciclosporină (medicament folosit la transplant pentru a evita respingerea organului transplantat sau pentru alte afecțiuni, de exemplu: artrită reumatoidă sau dermatită atopică);
- medicamente citotoxice (folosite pentru tratamentul cancerului), cum sunt metotrexat sau ciclofosamidă;
- digoxină sau alte glicozide digitalice (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor cardiace);
- verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecțiuni ale inimii);
- substanțe de contrast cu iod (medicamente utilizate pentru examinări de imagistică);
- medicamente pentru tratarea diabetului zaharat (medicamente cu administrare orală, precum metformina sau insulina);
- medicamente pentru tratamentul gutei, cum este alopurinol;
- medicamente care pot crește concentrațiile de zahăr din sânge (beta blocante, diazoxidă);
- medicamente care pot induce „torsada vârfurilor” (ritm neregulat al inimii), cum sunt antiaritmicele (medicamente utilizate pentru tratarea problemelor inimii) și unele antipsihotice;
- medicamente care pot scădea concentrația de sodiu din sânge, cum sunt antidepresivele, antipsihoticele, antiepilepticele;
- medicamente care pot scădea concentrația de potasiu din sânge, cum sunt diureticele (comprimate pentru eliminarea apei), corticosteroizii, laxativele, amfotericina sau penicilina G;
- medicamente pentru creșterea tensiunii arteriale, cum sunt adrenalină sau noradrenalină;
- medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- medicamente folosite pentru tratarea ulcerăției și inflamației esofagiene (carbenoxolonă);
- medicamente folosite pentru ușurarea durerii sau inflamației, mai ales medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei (inhibitori Cox-2);
- miorelaxante (medicamente utilizate pentru relaxarea mușchilor în timpul operațiilor);
- nitroglicerină și alți nitrați sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;

- alte medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate, inclusiv metildopa;
- rifampicină (folosită, de exemplu, pentru tratarea tuberculozei), eritromicină, claritromicină (antibiotice);
- sunătoare;
- dantrolen (perfuzie pentru anomalii severe ale temperaturii corpului);
- tacrolimus (utilizat pentru a controla răspunsul imunitar al organismului dumneavoastră, permițând organismului dumneavoastră să accepte organul transplantat);
- vitamina D și săruri de calciu.

### **Copalia HCT împreună cu alimente, băuturi și alcool**

Grepfrut-ul și sucul de grepfrut nu trebuie consumate de persoanele cărora li s-a prescris Copalia HCT deoarece grepfrut-ul și sucul de grepfrut pot determina o creștere a nivelurilor substanței active, amlodipină, din sânge, ceea ce poate cauza o creștere imprevizibilă a efectului Copalia HCT de reducere a tensiunii arteriale. Discutați cu medicul înainte de a consuma alcool etilic. Alcoolul etilic poate accentua scăderea tensiunii arteriale și/sau poate crește riscul de a prezenta amețeli sau de leșin.

### **Sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

**Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră** dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să încetați administrarea Copalia HCT înainte de a rămâne gravidă sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să utilizați un alt medicament în loc de Copalia HCT. Copalia HCT nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat când aveți peste 3 luni de sarcină, deoarece poate provoca vătămări grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de-a treia lună de sarcină.

#### Alăptarea

**Informați-vă medicul** dacă alăptați sau dacă sunteți pe punctul de a începe să alăptați. S-a demonstrat că amlodipina se excretă în lapte matern în cantități mici. Copalia HCT nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul în care copilul dumneavoastră este nou-născut sau s-a născut prematur.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament vă poate produce senzații de amețală, somnolență, greață sau durere de cap. Dacă prezentați aceste simptome, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau mașini.

## **3. Cum să utilizați Copalia HCT**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate și să scădeți riscul apariției reacțiilor adverse.

Doza uzuală de Copalia HCT este de **un comprimat** pe zi.

- Este ideal să luați medicamentul la aceeași oră în fiecare zi, preferabil dimineața.
- Înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă.
- Puteți utiliza Copalia HCT cu sau fără alimente. Nu luați Copalia HCT împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut.

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament, medicul dumneavoastră poate prescrie o doză mai mare sau mai mică.

Nu depășiți doza prescrisă.

**Dacă utilizați mai mult Copalia HCT decât trebuie**

Dacă, din greșeală, ați luat prea multe comprimate de Copalia HCT, contactați imediat un medic. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală. Excesul de lichid se poate acumula în plămâni (edem pulmonar) provocând dificultăți de respirație care se pot dezvolta până la 24-48 de ore după administrare.

**Dacă uitați să utilizați Copalia HCT**

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi utilizați doza următoare la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, luați tableta următoare la ora obișnuită. **Nu** luați o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa comprimatul uitat.

**Dacă încetați să utilizați Copalia HCT**

Înteruperea tratamentului cu Copalia HCT poate determina agravarea bolii dumneavoastră. Nu încetați administrarea acestui medicament dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru.

**Luați întotdeauna acest medicament chiar dacă vă simțiți bine.**

Persoanele care au tensiunea arterială ridicată deseori nu observă semnele unei probleme. Mulți au o stare normală. Este foarte important să luați acest medicament exact cum vă recomandă medicul pentru a obține cele mai bune rezultate și pentru a reduce riscul efectelor secundare. Respectați programările la medic chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În ce privește combinația care conține cele trei substanțe active, nu pot fi excluse reacțiile adverse asociate cu fiecare componentă individuală a combinației. Reacțiile adverse raportate cu privire la Copalia HCT sau la una dintre cele trei substanțe active (amlodipină, valsartan și hidroclorotiazidă) sunt enumerate mai jos și pot apărea la administrarea Copalia HCT.

**Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată.**

**Adresați-vă imediat unui medic dacă, după ce luați acest medicament, prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave de mai jos:**

*Frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienți)*

- amețeli
- tensiune arterială scăzută (senzație de leșin, senzație de pierdere a cunoștinței, pierderea bruscă a cunoștinței)

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienți):*

- cantitate extrem de redusă de urină (funcție afectată a ficatului)

*Rare (pot afecta până la 1 pacient din 1000 pacienți):*

- sângerare spontană
- ritm cardiac neregulat
- tulburări ale ficatului

*Foarte rare (pot afecta până la 1 pacient din 10000 pacienți):*

- respirație șuierătoare instalată brusc, durere în piept, scurtare a respirației sau dificultate la respirație
- umflare a pleoapelor, feței sau buzelor
- umflare a limbii și gâtului, ce determină dificultate la respirație
- reacții severe la nivelul pielii, inclusiv erupție intensă trecătoare pe piele, urticarie, înroșire a pielii pe întreg corpul, mâncărimi intense, apariție de vezicule, cojire și umflare a pielii, inflamare a mucoaselor (sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică) sau alte reacții alergice
- detresă respiratorie acută (semnele includ dificultăți severe de respirație, febră, slăbiciune și confuzie).
- infarct miocardic
- pancreas inflamă, ce poate cauza dureri abdominale și de spate severe, însoțite de o stare general de rău accentuată.
- stare de slăbiciune, învinețire, febră și infecții frecvente
- înțepenire

**Alte reacții adverse pot include:**

*Foarte frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienți):*

- concentrație scăzută de potasiu din sânge
- creștere a valorilor grăsimilor din sânge

*Frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienți)*

- somnolență
- palpitații (conștientizare a bătăilor inimii)
- înroșire bruscă a feței
- umflare la nivelul gleznelor (edem)
- dureri la nivelul abdomenului
- disconfort stomacal după masă
- oboseală
- durere de cap
- urinare frecventă
- concentrație mare a acidului uric din sânge
- concentrație mică a magneziului din sânge
- concentrație mică a sodiului din sânge
- amețeli, leșin la ridicarea în picioare
- apetit alimentar scăzut
- greață și vărsături
- erupții trecătoare pe piele, însoțite de mâncărimi, și alte tipuri de erupții trecătoare pe piele
- incapacitatea de a obține sau menține o erecție

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienți)*

- ritm cardiac accelerat
- senzație de vertij
- tulburări oculare
- disconfort stomacal
- durere toracică
- creșterea concentrației de uree, azot, creatinină și acid uric din sânge
- concentrație ridicată de calciu, grăsimi sau sodiu în sânge
- scăderea concentrației de potasiu din sânge
- respirație mirositoare
- diaree
- senzație de gură uscată
- luare în greutate
- pierderea apetitului

- disgeuzie
- dureri de spate
- umflarea articulațiilor
- crampe/slăbiciune/dureri musculare
- durere la nivelul extremităților
- incapacitatea de a sta în picioare sau de a merge normal
- slăbiciune
- abazie
- amețeli la ridicarea în poziție ortostatică sau după efort fizic
- lipsă de energie
- tulburări de somn
- furnicături sau amorțeală
- neuropatie
- pierderea bruscă, temporară, a cunoștinței
- tensiune arterială redusă la ridicarea în poziție ortostatică
- tuse
- dispnee
- iritarea gâtului
- transpirație excesivă
- mâncărimi
- umflare, înroșire și durere la nivelul unei vene
- înroșirea pielii
- tremurat
- dispoziție schimbătoare
- anxietate
- depresie
- somnolență
- anomalii ale gustului
- leșin
- scădere a sensibilității la durere
- tulburări ale vederii
- vedere afectată
- țiuitori în urechi
- strănut/nas care curge, ca urmare a inflamației mucoasei de la nivelul nasului (rinită)
- modificarea obiceiurilor intestinale
- indigestie
- cădere a părului
- mâncărime la nivelul pielii
- modificări de culoare la nivelul pielii
- tulburări la urinare
- nevoie crescută de urinare în timpul nopții
- creștere a frecvenței urinărilor
- disconfort la nivelul sânilor sau creștere a sânilor la bărbați
- durere
- stare generală de rău
- scădere în greutate

*Rare (pot afecta până la 1 pacient din 1000 pacienți):*

- scădere a numărului de plachete sanguine (uneori însoțită de sângerare sau învinețire sub piele)
- prezența de zahăr în urină
- concentrație crescută de zahăr în sânge
- agravarea statusului metabolismului în cadrul diabetului zaharat
- disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- tulburări ale ficatului care poate apărea simultan cu îngălbenirea pielii și a albului ochilor sau urină de culoare închisă (anemie hemolitică)
- sensibilitate crescută a pielii la expunere la soare
- pete purpurii pe piele
- tulburări ale rinichilor
- confuzie

*Foarte rare (pot afecta până la 1 pacient din 10000 pacienți):*

- scădere a numărului de globule albe
- scădere a numărului de plachete sanguine, ce poate determina apariția neobișnuită de vânătăi sau sângerare cu ușurință (distrugere a globulelor roșii)
- umflare a gingiilor
- balonare la nivel abdominal (gastrită)
- inflamație a ficatului (hepatită)
- colorare în galben a pielii (icter)
- creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice care apare la unele teste medicale
- tonus muscular crescut
- inflamare a vaselor de sânge, adeseori însoțită de erupție trecătoare pe piele
- sensibilitate la lumină
- afecțiuni în cadrul cărora apare o asociere de manifestări cum sunt rigiditate, tremurături și/sau tulburări ale mișcărilor
- febră, durere de gât sau ulcerații bucale, infecții mai frecvente (absența sau număr scăzut al globulelor albe în sânge)
- piele palidă, oboseală, respirație întretăiată, urină închisă la culoare (anemie hemolitică, scăderea anormală a numărului de hematii fie în vasele sanguine, fie oriunde în organism)
- confuzie, oboseală, spasme musculare și spasme, respirație rapidă (alcaloză hipocloremică)
- durere severă în partea superioară a stomacului (inflamarea pancreasului)
- dificultate la respirație cu febră, tuse, respirație șuierătoare, dispnee (detresă respiratorie, edem pulmonar, pneumonită)
- erupție trecătoare la nivelul feței, dureri la nivelul articulațiilor, tulburare musculară, febră (lupus eritematos)
- inflamarea vaselor sanguine cu simptome, cum sunt erupție trecătoare pe piele, pete roșu-purpurii, febră (vasculită)
- afecțiune gravă a pielii care conduce la erupție trecătoare pe piele, înroșirea pielii, bășici la nivelul buzelor, ochilor sau cavității bucale, descuamarea epidermei, febră (necroliză epidermică toxică)

*Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru funcția ficatului, creșterea nivelului de potasiu din sânge, nivel redus de globule roșii.
- număr anormal de hematii
- nivel redus al unui anumit tip de leucocite și trombocite
- creșterea concentrației de creatinină din sânge
- funcție anormală a ficatului
- volum de urină scăzut sever
- inflamarea vaselor de sânge
- slăbiciune, învinețire și infecții frecvente (anemie aplastică)
- scăderea acuității vizuale sau durere la nivelul ochilor cauzate de presiunea ridicată (semne posibile ale acumulării de lichid în stratul vascular al ochiului (efuziune coroidiană) sau ale glaucomului acut cu unghi îngust)
- senzație de lipsă de aer
- volum de urină scăzut sever (semne posibile ale unei tulburări renale sau insuficiență renală)
- boală cutanată severă care conduce la apariția erupției trecătoare pe piele, piele de culoare roșie, apariția de vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră (eritem multiform)
- spasm muscular
- febră (pirexie)
- vezicule la nivelul pielii (semn al unei afecțiuni numite dermatită buloasă).
- cancer de piele și de buză (cancer cutanat de tip non-melanom).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Copalia HCT**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A nu se utiliza nici o cutie de Copalia HCT dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Copalia HCT**

#### **Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate**

Substanțele active din Copalia HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă (tip A); dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză (tip substituție 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talc, dioxid de titan (E171).

#### **Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate filmate**

Substanțele active din Copalia HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă (tip A); dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză (tip substituție 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172), oxid roșu de fier (E172).

#### **Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate**

Substanțele active din Copalia HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă (tip A); dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză (tip substituție 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172).

#### **Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate filmate**

Substanțele active din Copalia HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 160 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă (tip A); dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză (tip substituție 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talc, oxid galben de fier (E172).

#### **Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate filmate**

Substanțele active din Copalia HCT sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină), valsartanul și hidroclorotiazida. Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină), valsartan 320 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Celelalte componente sunt celuloza microcristalină; crospovidonă (tip A); dioxid de siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; hipromeloză (tip substituție 2910 (3 mPa.s)); macrogol 4000; talc, oxid galben de fier (E172).

### **Cum arată Copalia HCT și conținutul ambalajului**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimate sunt albe, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VCL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 15 mm (lungime) x 5,9 mm (lățime).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimate sunt galbene pal, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VDL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 15 mm (lungime) x 5,9 mm (lățime).



Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimate sunt galbene, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VEL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 15 mm (lungime) x 5,9 mm (lățime).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimate sunt galben-maronii, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VHL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 15 mm (lungime) x 5,9 mm (lățime).

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimate sunt galben-maronii, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „VFL” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 19 mm (lungime) x 7,5 mm (lățime).

Copalia HCT este disponibil în ambalaje care conțin 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate, în ambalaje colective care conțin 280 de comprimate (conținând 4 cutii, fiecare conținând 70 de comprimate sau 20 cutii, fiecare conținând 14 comprimate) și în ambalaje colective pentru spitale care conțin 56, 98 sau 280 de comprimate în blistere perforate cu unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

#### **Fabricantul**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italia

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

J. Uriach y Cia., S.A.  
Tel: +34 93 864 96 92

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.