

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

### Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

### Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

### Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

### Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

### Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VCL”. Tabletin koko noin 15 mm (pituus) x 5,9 mm (leveys).

### Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VDL”. Tabletin koko noin 15 mm (pituus) x 5,9 mm (leveys).

### Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VEL”. Tabletin koko noin 15 mm (pituus) x 5,9 mm (leveys).

#### Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ruskeankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VHL”. Tabletin koko noin 15 mm (pituus) x 5,9 mm (leveys).

#### Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ruskeankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VFL”. Tabletin koko noin 19 mm (pituus) x 7,5 mm (leveys).

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Essentiaalisen hypertension hoito korvaavana hoitona niillä aikuispotilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin (HCT) yhdistelmällä, käytettynä joko yksittäin tai yhdistelmähoitona, johon on lisätty yksi yksittäinen valmiste.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Suosittelua Copalia HCT -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

Ennen Copalia HCT -hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulisi olla hallinnassa valmisteeseen sisältämällä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneilla annoksilla. Copalia HCT -annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Copalia HCT -valmisteeseen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Valmisteeseen sisällyttävän hydroklooritiatsidin vuoksi Copalia HCT on vasta-aiheinenpotilaille, joilla on anuria (ks. kohta 4.3) ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Valmisteeseen sisällyttävän valsartaanin vuoksi Copalia HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Copalia HCT ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kun sopivien maksan vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa Copalia HCT-valmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiinikomponenttia tulee käyttää.

##### *Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti*

Copalia HCT -tablettien käytöstä, etenkin suurimmalla annoksella, on vähän kokemusta sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurimmalla Copalia HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

#### *Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)*

Iäkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Copalia HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua. Kun sopivien iäkkäiden verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa Copalia HCT-valmisteseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiinikomponenttia tulee käyttää.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Copalia HCT -valmistetta pediatrialle potilaille (alle 18-vuotiaille potilaille) essentiaalisen hypertension hoitoon.

#### Antotapa

Suun kautta.

Copalia HCT voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa aina samaan aikaan päivästä, mieluiten aamuisin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamidin johdannaisille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anuria ja dialyysihoito.
- Copalia HCT -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

#### Natriumin puute ja/tai nestehukka

Liiallista hypotensiota, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien, havaittiin kohtalaista tai vaikeaa komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 1,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet suurinta Copalia HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg), verrattuna 1,8 %:iin valsartaania/hydroklooritiatsidia (320 mg/25 mg) saaneista potilaista, 0,4 %:iin amlodipiinia/valsartaania (10 mg/320 mg) saaneista potilaista ja 0,2 %:iin hydroklooritiatsidia/amlodipiinia (25 mg/10 mg) saaneista potilaista.

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Copalia HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Copalia HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos Copalia HCT -hoidon aikana ilmenee voimakasta hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

## Seerumin elektrolyyttimuutokset

### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Copalia HCT -valmisteella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilailla. Muilla potilailla jommankumman vaikutus saattoi olla hallitsevampi. Mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi tulee seerumin elektrolyytit määrittää asianmukaisin väliajoin.

Seerumin elektrolyytti-, ja etenkin kaliumarvot, on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi erityisesti, jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten munuaisten toiminnan heikkenemistä, hoito muilla lääkevalmisteilla tai hänellä on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

### Valsartaani

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

### Hydroklooritiatsidi

Copalia HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiata tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiata. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenaalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia Copalia HCT –hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtasapaino on korjautunut ja on vakaa.

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloreemista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Copalia HCT -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

### Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonista munuais-sairautta poteville. Kun Copalia HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seurantaa. Copalia HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anuriasta kärsivien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Copalia HCT -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sairastaville potilaille.

### Munuaishäiriöiden ahtauma

Copalia HCT –valmistetta tulisi käyttää varoen hypertension hoitoon potilailla, joilla on toispuoleinen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaishäiriön ahtauma, sillä veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuus saattavat kohota näillä potilailla.

## Munuaisensiirto

Toistaiseksi Copalia HCT -valmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

## Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa ilman kolestaasia, suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg, joten Copalia HCT ei sovellu tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

## Angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, kurkunpään ja äänihuulten alueen turvotus mukaan lukien, johon on liittynyt hengitysteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, yhteydessä. Copalia HCT tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä sitä tule aloittaa uudestaan.

## Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilailla, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonisteilla, mukaan lukien valsartaani (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, valsartaanin käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

## Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti/postinfarktioireyhtymä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla. Sydämen vajaatoiminta- tai postinfarktioireyhtymästä kärsivien potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurinta Copalia HCT -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

### Aortta ja mitraaliläppästennoosi

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkeaineita käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistennoosia tai merkittävä, mutta ei vaikea-asteinen aortan ahtauma.

### Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -antagonisti, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä. Copalia HCT -tabletteja ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

### Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

### Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin-, triglyseridin- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Copalia HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä. Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Copalia HCT vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Copalia HCT -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

### Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Copalia HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolta tai keinotekoiselle UVA-valolta altistuvat ihoalueet.

## Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut suonikalvon effuusion ja siihen liittyvän näkökenttäpuutoksen, akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittämisessä.

## Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergia tai astma.

## Läkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Läkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Copalia HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska tässä potilasryhmässä saatavilla oleva tieto on vähäistä.

## Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

## Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).



## Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Copalia HCT:n käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Copalia HCT -valmisteella ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Siksi tässä kohdassa esitetään yhteisvaikutustiedot vain yksittäisistä vaikuttavista aineista.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että Copalia HCT saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

| <b>Copalia HCT -valmisteiden yksittäinen vaikuttava aine</b> | <b>Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa</b>                                                         | <b>Yhteisvaikutus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valsartaani ja hydroklooritiatsidi                           | Litium                                                                                                                           | Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu annosteltaessa litiumia samanaikaisesti ACE:n estäjien, angiotensiini II:n reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai tiatsidien kanssa. Koska tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa käytettäessä Copalia HCT:tä. Seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on tästä syystä suositeltavaa samanaikaisessa annostelussa. |
| Valsartaani                                                  | Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja | Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seurantaa suositellaan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Amlodipiini                                                  | Greippi tai greippimehu                                                                                                          | Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

| <b>Copalia<br/>HCT -valmisteen<br/>yksittäinen<br/>vaikuttava aine</b> | <b>Tiedossa olevia<br/>yhteisvaikutuksia<br/>seuraavien lääkeaineiden<br/>kanssa</b>                                                                                                 | <b>Yhteisvaikutus</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Amlodipiini                                                            | CYP3A4-estäjät<br>(esim. ketokonatsoli,<br>itrakonatsoli, ritonaviiri)                                                                                                               | Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen. |
|                                                                        | <i>CYP3A4-indusioijat</i><br>(antikongulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, <i>Hypericum perforatum</i> [mäkikuisma]) | Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.                                                                                                                                                                           |
|                                                                        | <i>Simvastatiini</i>                                                                                                                                                                 | Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                        | <i>Dantroleeni (infusio)</i>                                                                                                                                                         | Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.                                                               |
|                                                                        | <i>Takrolimuusi</i>                                                                                                                                                                  | Veren takrolimuusipitoisuus saattaa kasvaa, kun valmistetta käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa. Jos takrolimuusia käyttävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta tarvittaessa säädettävä takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi.                                                                                                                                                                            |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valsartaani ja hydroklooritiatsidi | <i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät ( COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo (&gt; 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i> | Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi Copalia HCT -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä. |
| Valsartaani                        | <i>Sisäänottokuljettajaproteiinin (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät</i>                                                                                                                          | Ihmisen maksakudoksella tehty <i>in vitro</i> tutkimukset viittavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.                                    |
| Hydroklooritiatsidi                | <i>Alkoholi, barbituraatit tai narkootiset aineet</i>                                                                                                                                                                                               | Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.                                                                                                                                                                                           |
|                                    | <i>Amantadiini</i>                                                                                                                                                                                                                                  | Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                    | <i>Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet</i>                                                                                                                                                         | Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.                                                                              |
|                                    | <i>Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)</i><br>– <i>Metformiini</i>                                                                                                                                         | Tiatsidit voivat muuttaa glukoosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.                                                                                                                                                  |
|                                    | <i>Beetasalpaajat ja diatsoksidi</i>                                                                                                                                                                                                                | Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.                                                                                                                                                                                                 |
|                                    | <i>Siklosporiini</i>                                                                                                                                                                                                                                | Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sytotoksiset aineet</i>                                                | Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosfamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Digitalisglykosidit</i>                                                | Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaliksen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Jodipitoiset varjoaineet</i>                                           | Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Ioninvaihtajaresiinit</i>                                              | Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.                                                       |
| <i>Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet</i>                   | Kaliumin erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH), amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihappojohdosten tai rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäyttö voi voimistaa hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä amlodipiinin/valsartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa. |
| <i>Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkeaineet</i>               | Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa</i> | Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Kihti­lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)</i>  | Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa.<br>Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.                                                                                                       |
| <i>Metyylidopa</i>                                                    | Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiasia potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyylidopaa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)</i> | Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejoitusten vaikutusta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Muut verenpainetta alentavat lääkevalmisteet</i>                   | Tiatsidit lisäävät muiden verenpainelääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyylidopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR-salpaajien ja suorien reniininestäjien [DRI]) verenpainetta alentavaa vaikutusta                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)</i>     | Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>D-vitamiini ja kalsiumsuolat</i>                                   | Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemian potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä. |

#### RAA- järjestelmän kaksoisesto ATR- salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

### Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa vaarantaa sikiön ja istukan perfuusion ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle esimerkiksi ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä, ja trombosytopeniaa.

### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Copalia HCT –valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista olevaan tietoon perustuen Copalia HCT:n käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Copalia HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Copalia HCT-hoitoa käytetään imetysaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

### Hedelmällisyys

Copalia HCT:lla ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

### Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen ( $\text{mg/m}^2$ ) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

### Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Copalia HCT-valmistetta käyttävien potilaiden on ajettaessa tai koneita käytettäessä otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos Copalia HCT-valmistetta käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa esitetty Copalia HCT -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu Copalia HCT -valmisteella tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Copalia HCT -valmisteen turvallisuutta on arvioitu sen enimmäisannoksella 10 mg/320 mg/25 mg yhdessä kontrolloidussa lyhytkestoisessa (8 viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa 2 271 potilaalla, joista 582 sai valsartaania yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Tässä aktiiviaineella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi Copalia HCT -hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä olivat huimaus ja hypotensio (0,7 %).

Tässä 8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia kolmesta lääkeaineesta koostuvan hoidon yhteydessä verrattuna monoterapiaan tai kahdesta aineosasta koostuvaan hoitoon liittyviksi tiedettyihin haittavaikutuksiin.

8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa Copalia HCT -valmisteen käytön yhteydessä havaitut laboratoriotulosten muutokset olivat lieviä ja yhdenmukaisia monoterapiana käytettyjen lääkeaineiden farmakologisten mekanismien kanssa. Valsartaanin kuuluminen kolmesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmään lievensi hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta.

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet koskevat Copalia HCT -valmistetta (amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi) sekä amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia yksinään.

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$ ; yleinen:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; melko harvinainen:  $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ; harvinainen:  $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ; hyvin harvinainen:  $< 1/10\,000$ , tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| MedDRA-<br>elinluokitus-<br>järjestelmä                                            | Haittavaikutus                                                | Esiintymis-<br>tiheys |                   |             |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------|-------------------|
|                                                                                    |                                                               | Copalia<br>HCT        | Amlodipiini       | Valsartaani | HCT               |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit) | Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä) | --                    | --                | --          | Tuntematon        |
| Veri ja imukudos                                                                   | Agranulosytoosi, luuydinlama                                  | --                    | --                | --          | Hyvin harvinainen |
|                                                                                    | Hemoglobiiniarvojen ja hematokriitin pieneneminen             | --                    | --                | Tuntematon  | --                |
|                                                                                    | Hemolyyttinen anemia                                          | --                    | --                | --          | Hyvin harvinainen |
|                                                                                    | Leukopenia                                                    | --                    | Hyvin harvinainen | --          | Hyvin harvinainen |
|                                                                                    | Neutropenia                                                   | --                    | --                | Tuntematon  | --                |
|                                                                                    | Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa               | --                    | Hyvin harvinainen | Tuntematon  | Harvinainen       |
|                                                                                    | Aplastinen anemia                                             | --                    | --                | --          | Tuntematon        |
| Immuuni-järjestelmä                                                                | Yliherkkyys                                                   | --                    | Hyvin harvinainen | Tuntematon  | Hyvin harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus                                                      | Ruokahaluttomuus                                              | Melko harvinainen     | --                | --          | --                |
|                                                                                    | Hyperkalsemia                                                 | Melko harvinainen     | --                | --          | Harvinainen       |
|                                                                                    | Hyperglykemia                                                 | --                    | Hyvin harvinainen | --          | Harvinainen       |
|                                                                                    | Hyperlipidemia                                                | Melko harvinainen     | --                | --          | --                |
|                                                                                    | Hyperurikemia                                                 | Melko harvinainen     | --                | --          | Yleinen           |
|                                                                                    | Hypokloreeminen alkaloosi                                     | --                    | --                | --          | Hyvin harvinainen |
|                                                                                    | Hypokalemia                                                   | Yleinen               | --                | --          | Hyvin yleinen     |
|                                                                                    | Hypomagnesemia                                                | --                    | --                | --          | Yleinen           |
|                                                                                    | Hyponatremia                                                  | Melko harvinainen     | --                | --          | Yleinen           |
|                                                                                    | Diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen              | --                    | --                | --          | Harvinainen       |
| Psyykkiset häiriöt                                                                 | Masentuneisuus                                                | --                    | Tuntematon        | --          | Harvinainen       |
|                                                                                    | Unettomuus/unihäiriöt                                         | Melko harvinainen     | Melko harvinainen | --          | Harvinainen       |
|                                                                                    | Mielialan vaihtelut                                           | --                    | Melko harvinainen | --          |                   |
|                                                                                    | Sekavuus                                                      | --                    | Harvinainen       | --          | --                |



|                        |                                                                                    |                   |                   |                   |             |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| Hermosto               | Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet                                                    | Melko harvinainen | --                | --                | --          |
|                        | Huimaus                                                                            | Yleinen           | Yleinen           | --                | Harvinainen |
|                        | Asentohuimaus, rasisuimaus                                                         | Melko harvinainen | --                | --                | --          |
|                        | Makuhäiriö                                                                         | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | --          |
|                        | Ekstrapyramidaali-oireyhtymä                                                       | --                | Tuntematon        | --                | --          |
|                        | Päänsärky                                                                          | Yleinen           | Yleinen           | --                | Harvinainen |
|                        | Hypertonia                                                                         | --                | Hyvin harvinainen | --                | --          |
|                        | Letargia                                                                           | Melko harvinainen | --                | --                | --          |
|                        | Parestesiat                                                                        | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | Harvinainen |
|                        | Perifeerinen neuropatia, neuropatia                                                | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen | --                | --          |
|                        | Uneliaisuus                                                                        | Melko harvinainen | Yleinen           | --                | --          |
|                        | Pyörtyminen                                                                        | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | --          |
|                        | Vapina                                                                             | --                | Melko harvinainen | --                | --          |
|                        | Hypestesia                                                                         | --                | Tuntematon        | --                | --          |
| Silmät                 | Akuutti ahdaskulmaglaukooma                                                        | --                | --                | --                | Tuntematon  |
|                        | Näköhäiriöt                                                                        | --                | Tuntematon        | --                | --          |
|                        | Näön heikkeneminen                                                                 | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | Harvinainen |
|                        | Suonikalvon effuusio                                                               | --                | --                | --                | Tuntematon  |
| Kuulo ja tasapainoelin | Tinnitus                                                                           | --                | Melko harvinainen | --                | --          |
|                        | Vertigo                                                                            | Melko harvinainen | --                | Melko harvinainen | --          |
| Sydän                  | Sydämentykytys                                                                     | --                | Yleinen           | --                | --          |
|                        | Takykardia                                                                         | Melko harvinainen | --                | --                | --          |
|                        | Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä) | --                | Hyvin harvinainen | --                | Harvinainen |
|                        | Sydäninfarkti                                                                      | --                | Hyvin harvinainen | --                | --          |
| Verisuonisto           | Punoitus                                                                           | --                | Yleinen           | --                | --          |
|                        | Hypotensio                                                                         | Yleinen           | Melko harvinainen | --                | --          |
|                        | Ortostaattinen hypotensio                                                          | Melko harvinainen | --                | --                | Yleinen     |
|                        | Laskimotulehdus, laskimotukkotulehdus                                              | Melko harvinainen | --                | --                | --          |
|                        | Verisuonitulehdus                                                                  | --                | Hyvin harvinainen | Tuntematon        | --          |

|                                          |                                                                                        |                   |                      |                   |                   |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yskä                                                                                   | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen    | Melko harvinainen | --                |
|                                          | Hengenahdistus                                                                         | Melko harvinainen | Melko harvinainen    | --                | --                |
|                                          | Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)                               | --                | --                   | --                | Hyvin harvinainen |
|                                          | Hengitysvaikeus, keuhkoedeema, pneumoniitti                                            | --                | --                   | --                | Hyvin harvinainen |
|                                          | Nuha                                                                                   | --                | Melko harvinainen    | --                | --                |
|                                          | Kurkun ärsytys                                                                         | Melko harvinainen | --                   | --                | --                |
| Ruoansulatuselimistö                     | Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu                                            | Melko harvinainen | Yleinen              | Melko harvinainen | Harvinainen       |
|                                          | Hengityksen haju                                                                       | Melko harvinainen | --                   | --                | --                |
|                                          | Suolentoiminnan muutokset                                                              | --                | Melko harvinainen    | --                | --                |
|                                          | Ummetus                                                                                | --                | --                   | --                | Harvinainen       |
|                                          | Ruokahalun väheneminen                                                                 | --                | --                   | --                | Yleinen           |
|                                          | Ripuli                                                                                 | Melko harvinainen | Melko harvinainen    | --                | Harvinainen       |
|                                          | Suun kuivuminen                                                                        | Melko harvinainen | Melko harvinainen    | --                | --                |
|                                          | Dyspepsia                                                                              | Yleinen           | Melko harvinainen    | --                | --                |
|                                          | Mahatulehdus                                                                           | --                | Hyvin harvinainen    | --                | --                |
|                                          | Ienten liikakasvu                                                                      | --                | Hyvin harvinainen    | --                | --                |
|                                          | Pahoinvointi                                                                           | Melko harvinainen | Yleinen              | --                | Yleinen           |
|                                          | Haimatulehdus                                                                          | --                | Hyvin harvinainen    | --                | Hyvin harvinainen |
|                                          | Oksentelu                                                                              | Melko harvinainen | Melko harvinainen    | --                | Yleinen           |
|                                          | Suoliston angioedeema                                                                  | --                | --                   | Hyvin harvinainen | --                |
| Maksa ja sappi                           | Maksan toimintakokeen poikkeavuudet, myös seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen | --                | Hyvin harvinainen ** | Tuntematon        | --                |
|                                          | Hepatiitti                                                                             | --                | Hyvin harvinainen    | --                | --                |
|                                          | Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus                                                   | --                | Hyvin harvinainen    | --                | Harvinainen       |

|                               |                                                                                                        |                   |                   |            |                   |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------|-------------------|
| Iho ja ihonalainen kudos      | Alopesia                                                                                               | --                | Melko harvinainen | --         |                   |
|                               | Angioedeema                                                                                            | --                | Hyvin harvinainen | Tuntematon | --                |
|                               | Rakkulaihottuma                                                                                        | --                | --                | Tuntematon | --                |
|                               | Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen | --                | --                | --         | Hyvin harvinainen |
|                               | Erythema multiforme                                                                                    | --                | Hyvin harvinainen | --         | Tuntematon        |
|                               | Eksanteema                                                                                             | --                | Melko harvinainen | --         | --                |
|                               | Liikahikoilu                                                                                           | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --         | --                |
|                               | Valoyliherkkyyssreaktiot*                                                                              | --                | Hyvin harvinainen | --         | Harvinainen       |
|                               | Kutina                                                                                                 | Melko harvinainen | Melko harvinainen | Tuntematon | --                |
|                               | Purppura                                                                                               | --                | Melko harvinainen | --         | Harvinainen       |
|                               | Ihottuma                                                                                               | --                | Melko harvinainen | Tuntematon | Yleinen           |
|                               | Ihon värimuutos                                                                                        | --                | Melko harvinainen | --         | --                |
|                               | Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot                                                                  | --                | Hyvin harvinainen | --         | Yleinen           |
|                               | Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi                                         | --                | Tuntematon        | --         | Hyvin harvinainen |
|                               | Eksfoliatiivinen dermatiitti                                                                           | --                | Hyvin harvinainen | --         | --                |
|                               | Stevens-Johnsonin oireyhtymä                                                                           | --                | Hyvin harvinainen | --         | --                |
|                               | Quincken edeema                                                                                        | --                | Hyvin harvinainen | --         | --                |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Nivelkipu                                                                                              | --                | Melko harvinainen | --         | --                |
|                               | Selkäkipu                                                                                              | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --         | --                |
|                               | Nivelturvotus                                                                                          | Melko harvinainen | --                | --         | --                |
|                               | Lihaskouristukset                                                                                      | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --         | Tuntematon        |
|                               | Lihasjeikkous                                                                                          | Melko harvinainen | --                | --         | --                |
|                               | Lihassärky                                                                                             | Melko harvinainen | Melko harvinainen | Tuntematon | --                |
|                               | Raajojen kipu                                                                                          | Melko harvinainen | --                | --         | --                |
|                               | Nilkkojen turvotus                                                                                     | --                | Yleinen           | --         | --                |

|                                               |                                                     |                   |                   |                   |               |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Munuaiset ja virtsatiet                       | Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen           | Melko harvinainen | --                | Tuntematon        | --            |
|                                               | Virtsaamishäiriöt                                   |                   | Melko harvinainen |                   |               |
|                                               | Tihentynyt virtsaamistarve yöllä                    | --                | Melko harvinainen | --                | --            |
|                                               | Tiheävirtsaisuus                                    | Yleinen           | Melko harvinainen |                   |               |
|                                               | Munuaisten toimintahäiriö                           | --                | --                | --                | Tuntematon    |
|                                               | Äkillinen munuaisten vajaatoiminta                  | Melko harvinainen | --                | --                | Tuntematon    |
|                                               | Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen | --                | --                | Tuntematon        | Harvinainen   |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     | Impotenssi                                          | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | Yleinen       |
|                                               | Gynekomastia                                        |                   | Melko harvinainen | --                | --            |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kävelykyvyttömyys, kävelyn häiriöt                  | Melko harvinainen | --                | --                | --            |
|                                               | Astenia                                             | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | Tuntematon    |
|                                               | Epämiellyttävä olo, huonovointisuus                 | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | --            |
|                                               | Uupumus                                             | Yleinen           | Yleinen           | Melko harvinainen | --            |
|                                               | Muu kuin sydänperäinen rintakipu                    | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | --            |
|                                               | Turvotus                                            | Yleinen           | Yleinen           | --                | --            |
|                                               | Kipu                                                | --                | Melko harvinainen | --                | --            |
|                                               | Kuume                                               | --                | --                | --                | Tuntematon    |
| Tutkimukset                                   | Lipidipitoisuuden suureneminen                      |                   | --                |                   | Hyvin yleinen |
|                                               | Veren ureatypipitoisuuden suureneminen              | Melko harvinainen | --                | --                | --            |
|                                               | Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen           | Melko harvinainen | --                | --                |               |
|                                               | Glukoosivirtsaisuus                                 |                   |                   |                   | Harvinainen   |
|                                               | Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen                | Melko harvinainen | --                | --                | --            |
|                                               | Veren kaliumpitoisuuden suureneminen                | --                | --                | Tuntematon        | --            |
|                                               | Painon nousu                                        | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                | --            |
|                                               | Painon lasku                                        | --                | Melko harvinainen | --                | --            |

\* Ks. kohta 4.4 Valoyliherkkyys

\*\* Viittaa useimmiten kolestaasiin

## Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Copalia HCT -valmisteen yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuvaa ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, kuten kuolemaan johtava sokki.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24-48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoitoa. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitulavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

### Hoito

#### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Copalia HCT -valmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

#### Amlodipiini

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihäilän antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkitsevästi amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

#### Valsartaani

Valsartaani ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

#### Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajetta (hypokalemia, hypokloremia) sekä liiallisesta diureesista aiheutuvaa hypovolemiaa. Yliannoksen yleisimmät oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettyihin digitaalisglykosideihin tai tiettyihin sydämen rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä rytmihäiriöitä.

Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -antagonistit, muut yhdistelmät, ATC-koodi: C09DX01.

#### Vaikutusmekanismi

Copalia HCT -valmisteessa on yhdistettynä kolme verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien, valsartaani angiotensiini II -antagonistien ja hydroklooritiatsidi tiatsididiureettien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihypertensiivistä vaikutusta.

#### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

##### Kliininen teho ja turvallisuus

Copalia HCT -valmistetta tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiiviaineella vertailussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetautia sairastavaa potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine oli 170/107 mmHg) sai hoitoa yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani 10 mg/320 mg tai hydroklooritiatsidi/amlodipiini 25 mg/10 mg. Potilaiden hoito aloitettiin tutkimuksen alussa heidän hoitoyhdistelmänsä pienemmillä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg Copalia HCT -hoidon yhteydessä, 32,0/19,7 mmHg yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 33,5/21,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Kolmesta lääkeaineesta koostuva yhdistelmähoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta tilastollisesti tehokkaimmin verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni Copalia HCT -hoidon yhteydessä 7,6/5,0 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 6,2/3,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Verenpainetta alentava kokonaisteho saavutettiin, kun suurinta Copalia HCT -annosta oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) Copalia HCT -hoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45-54 %) (p < 0,0001).

283 potilaan alaryhmässä, jossa keskityttiin verenpaineen ambulatoriseen seurantaan, 24 tunnin aikana mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa havaittiin kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi parempi verenpaineen aleneminen kolmesta lääkeaineesta koostuvalla yhdistelmällä kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, valsartaani/amlodipiini ja hydroklooritiatsidi/amlodipiini.

#### Amlodipiini

##### Vaikutusmekanismi

Copalia HCT -valmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimestön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydäniindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt-arvoihin tai vasemman kammion loppudiasistoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeen toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia rasisusrintakipua, vasospastista rintakipua ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastaneilla potilailla.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiaasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja  $p = 0,65$ . Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkittävästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %,  $RR = 1,38$ ; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja  $p < 0,001$ ). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä;  $RR = 0,96$ ; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02,  $p = 0,20$ .

### Valsartaani

#### Vaikutusmekanismi

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT1-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpainearvot saavutetaan 4–6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2–4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella.

### Hydroklooritiatsidi

#### Vaikutusmekanismi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä  $\text{Na}^+$ :n  $\text{Cl}^-$ :n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla  $\text{Cl}^-$ -sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityös lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

#### Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Copalia HCT -valmisteen käytöstä essentiaalisen verenpaineen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### Muuta: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja ATR-salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.



Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja ATR-salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai ATR-salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

### Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun Copalia HCT -valmistetta annettiin normaaleille, terveille aikuisille suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutettiin 6-8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Copalia HCT -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkeaineet annetaan erillisinä.

### Amlodipiini

#### Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64-80 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

#### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrassa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

#### Eliminaatio

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliiteina.

## Valsartaani

### Imeytyminen

Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa ( $C_{\max}$ ) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

### Jakautuminen

Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94-97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

### Biotransformaatio

Valsartaani ei metaboloidu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

### Eliminaatio

Valsartaanilla on multieksponentiaalinen hajoamiskinetiikka ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  noin 9 h). Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

## Hydroklooritiatsidi

### Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ( $t_{\max}$  noin 2 tuntia). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkin. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

### Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

### Biotransformaatio

Hydroklooritiatsidi eliminoiduu lähinnä muuttumattomana yhdisteenä.

### Eliminaatio

Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoiduu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

## Erikoisryhmät

### Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

### Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Iäkkäillä systeeminen altistus valsartaanille on hieman suurentunut nuoriin verrattuna, mutta tällä ei ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Koska nuoret ja iäkkäät sietävät kolmesta lääkeaineesta koostuvan yhdistelmähoidon yhtä hyvin, normaaleja annostuksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat voivat siksi saada tavanomaisen aloitusannoksen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Copalia HCT-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai anuria tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.3).

### Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Valsartaanikomponentin vuoksi Copalia HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (katso kohdat 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Amlodipiini/Valsartaani/Hydroklooritiatsidi

Amlodipiinilla, valsartaanilla, hydroklooritiatsidilla, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä, amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä sekä amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (Copalia HCT) useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinistä turvallisuutta selvittävissä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti Copalia HCT -valmisteen kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tutkittiin rotilla enintään 13 viikkoa kestäneissä prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa. Kuten osattiin odottaa, yhdistelmä aiheutti veren punasolumassan pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti ja retikulosyytit), seerumin ureapitoisuuden suurenemista, seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, munuaisten jukstaglomerulaarista (JG) hyperplasiaa ja rotan rauhasmahan fokaalista eroosiota. Kaikki nämä muutokset korjautuivat 4 viikon toipumisjakson jälkeen, ja kaikkien niiden katsottiin olevan korostuneita farmakologisia vaikutuksia.

Yhdistelmän amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei tutkittu, koska näiden pitkään markkinoilla olleiden valmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ollut viitteitä. Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin genotoksisuus ja karsinogeenisuus on kuitenkin tutkittu erikseen, eikä tällaisia vaikutuksia ole havaittu.

### Amlodipiini

#### Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

#### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8\* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva  $[mg/m^2]$  enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan ( $mg/m^2$ ) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

#### Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen\* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan  $[mg/m^2]$  10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

\*perustuu potilaan painoon 50 kg

### Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat  $mg/m^2$  -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyypipitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup> -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin vertailukelpoisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan, mukaan lukien veren ureatyyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

##### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

##### Päällyste

Hypromelloosi, substituuotiotyyppi 2910 (3 mPa.s)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli 4000  
Talkki

#### Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

##### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

##### Päällyste

Hypromelloosi, substituuotiotyyppi 2910 (3 mPa.s)  
Makrogoli 4000  
Talkki  
Titaanidioksidi (E 171)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)  
Punainen rautaoksidi (E 172)

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi, substituuotiotyyppi 2910 (3 mPa.s)  
Makrogoli 4000  
Talkki  
Titaanidioksidi (E 171)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi, substituuotiotyyppi 2910 (3 mPa.s)  
Makrogoli 4000  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi, substituuotiotyyppi 2910 (3 mPa.s)  
Makrogoli 4000  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

2 vuotta

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

280 tabletin monipakkaukset, joissa 20 kartonkipakkausta, joissa kussakin 14 tablettia.

Perforoidut PVC/PVDC-yksittäisannosläpipainopakkaukset sairaalakäyttöön:

Pakkauskoot: 56, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

280 tabletin monipakkaukset, joissa 4 kartonkipakkausta, joissa kussakin 70 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

EU/1/09/575/001-012

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

EU/1/09/575/013-024

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/09/575/025-036

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/09/575/037-048

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/09/575/049-060

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. marraskuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. heinäkuuta 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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  
Espanja

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

### **LIITE III**

#### **MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia  
280 kalvopäällysteistä tablettia  
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/001 | 14 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/002 | 28 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/003 | 30 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/004 | 56 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/005 | 90 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/006 | 98 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/007 | 280 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/008 | 56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  |
| EU/1/09/575/009 | 98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  |
| EU/1/09/575/010 | 280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

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

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/012 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/011 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-  
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/012 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/011 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

280 kalvopäällysteistä tablettia

56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/013 | 14 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/014 | 28 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/015 | 30 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/016 | 56 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/017 | 90 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/018 | 98 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/019 | 280 kalvopäällysteistä tablettia                      |
| EU/1/09/575/020 | 56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu) |
| EU/1/09/575/021 | 98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu) |
| EU/1/09/575/022 | 280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti(yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

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

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/024 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/023 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-  
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE</b> |
|------------------------------------------------|

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

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)</b> |
|----------------------------------|

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/024 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/023 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

|                      |
|----------------------|
| <b>13. ERÄNUMERO</b> |
|----------------------|

Lot

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU</b> |
|------------------------------------------|

Reseptilääke.

|                         |
|-------------------------|
| <b>15. KÄYTTÖOHJEET</b> |
|-------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

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

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI</b> |
|---------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

280 kalvopäällysteistä tablettia

56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/025 | 14 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/026 | 28 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/027 | 30 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/028 | 56 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/029 | 90 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/030 | 98 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/031 | 280 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/032 | 56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  |
| EU/1/09/575/033 | 98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  |
| EU/1/09/575/034 | 280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/036 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/035 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-  
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE</b> |
|------------------------------------------------|

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

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)</b> |
|----------------------------------|

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/036 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/035 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

|                      |
|----------------------|
| <b>13. ERÄNUMERO</b> |
|----------------------|

Lot

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU</b> |
|------------------------------------------|

Reseptilääke.

|                         |
|-------------------------|
| <b>15. KÄYTTÖOHJEET</b> |
|-------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI</b> |
|---------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

280 kalvopäällysteistä tablettia

56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/037 | 14 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/038 | 28 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/039 | 30 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/040 | 56 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/041 | 90 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/042 | 98 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/043 | 280 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/044 | 56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  |
| EU/1/09/575/045 | 98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  |
| EU/1/09/575/046 | 280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/048 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/047 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-  
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE</b> |
|------------------------------------------------|

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

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)</b> |
|----------------------------------|

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/048 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/047 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

|                      |
|----------------------|
| <b>13. ERÄNUMERO</b> |
|----------------------|

Lot

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU</b> |
|------------------------------------------|

Reseptilääke.

|                         |
|-------------------------|
| <b>15. KÄYTTÖOHJEET</b> |
|-------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

280 kalvopäällysteistä tablettia

56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/049 | 14 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/050 | 28 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/051 | 30 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/052 | 56 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/053 | 90 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/054 | 98 kalvopäällysteistä tablettia                        |
| EU/1/09/575/055 | 280 kalvopäällysteistä tablettia                       |
| EU/1/09/575/056 | 56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  |
| EU/1/09/575/057 | 98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)  |
| EU/1/09/575/058 | 280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/060 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/059 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-  
TEKSTIN)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

|                 |                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU/1/09/575/060 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)                   |
| EU/1/09/575/059 | 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu) |

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Copalia HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Copalia HCT -tabletteja
3. Miten Copalia HCT -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Copalia HCT -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Copalia HCT on ja mihin sitä käytetään**

Copalia HCT -tabletit sisältävät kolmea lääkeainetta, jotka ovat amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Kaikki nämä auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiuminestäjiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorien salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeyhmään (tunnetaan myös ”nesteenoistoläkkeinä”). Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten osaltaan verenpainetta.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että kaikki nämä kolme lääkeainetta estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Copalia HCT -tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon aikuisilla potilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa heidän käyttäessään amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia ja jotka voivat hyötyä yhden, kaikkia näitä kolmea lääkeainetta sisältävän, tabletin ottamisesta.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Copalia HCT -tabletteja**

#### **Älä ota Copalia HCT -tabletteja**

- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Copalia HCT -tablettien käyttöä ei myös suositella alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos olet allerginen amlodipiinille tai jollekin muulle kalsiumkanavan salpaajalle, valsartaanille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdannaisille (keuhkojen tai virtsateiden infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Copalia HCT -tabletteja ja keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- jos sinulla on maksasairaus, vaurioituneet maksan pienet sappitiehyet (sappikirroosi) aiheuttaen sappinesteen kertymistä maksaan (kolestaasi).
- jos sinulla on **vakavia** munuaisvaivoja tai jos saat dialyysihoitoa.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat liian matalat huolimatta hoidosta, jossa veren kalium- tai natriumarvoja pyritään nostamaan.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat huolimatta hoidosta, jossa veren kalsiumarvoja pyritään laskemaan.
- jos sinulla on kihti (virtsahappokiteitä nivelissä).
- jos sinulla on hyvin alhainen verenpaine (hypotensio).
- jos sinulla on aortan ahtauma (aorttastenoosi) tai kardiogeeninen sokki (tila, jossa sydämesi ei pysty pumpaamaan tarpeeksi verta kehoon).
- jos sairastat sydänkohtauksen jälkeistä sydämen vajaatoimintaa.
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

**Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Copalia HCT -tabletteja ja keskustele lääkärisi kanssa.**

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Copalia HCT -tabletteja

- jos veresi kalium- tai magnesiumarvot ovat matalat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten lihasheikkous, lihaskouristukset, poikkeava sydämen rytmi kanssa).
- jos veresi natriumarvo on matala (yhdessä tai ilman oireiden, kuten väsymys, sekavuus, lihasten nykiminen, kouristukset kanssa).
- jos veresi kalsiumarvot ovat korkeat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, tiheästi toistuva virtsaaminen, jano, lihasheikkous, lihasten nykiminen kanssa).
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, olet saanut munuaissiirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa tai sepelvaltimotauti, etenkin jos sinulle on määrätty suurin Copalia HCT -annos (10 mg/320 mg/25 mg).
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus. Seuraa tarkasti lääkärin ohjeita aloitusannoksen osalta. Lääkäri saattaa myös tarkistaa munuaistoimintasi.
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydänläpän ahtauma ("aorta- tai mitraaliläppästenoosi"), tai että sydänlihaksen on epänormaalin paksu ("hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia").
- jos sairastat aldosteronismia. Aldosteronismi on sairaus, jossa lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteroni -nimistä hormonia. Jos tämä koskee sinua, Copalia HCT -tablettien käyttöä ei suositella.
- jos sairastat systeeminen lupus erythematosus -nimistä sairautta (kutsutaan myös nimillä "lupus" tai "SLE-tauti").
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesterolin tai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.
- jos sinulla on ollut allerginen reaktio muille verenpainelääkkeille tai nesteenoistolääkkeille (eli diureeteille) etenkin, jos sairastat astmaa ja allergiaa.
- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on ollut turvotusta, erityisesti kasvoissa tai kurkussa, muiden lääkkeiden käytön yhteydessä (mukaan lukien angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjät). Jos saat näitä oireita, lopeta Copalia HCT -valmisteen käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinun ei tulisi käyttää Copalia HCT -valmistetta uudelleen.

- jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Copalia HCT -valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Copalia HCT -valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.
- jos sinulla on huimausta ja/tai pyörryt Copalia HCT -hoidon aikana, kerro siitä lääkärille mahdollisimman pian.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunteista viikkoon Copalia HCT-hoidonaloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näkökyvyn huononemiseen.
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
  - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
  - aliskireeni.
- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettytyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät Copalia HCT -tabletteja.
- jos sinulla on aiemmin ollut hengitysvaikeuksia tai keuhko-ongelmia (esimerkiksi tulehdus tai nesteen kertyminen keuhkoihin) hydroklooritiatsidin saannin jälkeen. Jos sinulle kehittyy vaikea hengenahdistus tai hengitysvaikeuksia Copalia HCT:n ottamisen jälkeen, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa ”Älä ota Copalia HCT -tabletteja” olevat tiedot.

**Jos jokin näistä koskee sinua, käänny lääkärin puoleen.**

### **Lapset ja nuoret**

Copalia HCT -tablettien käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei suositella.

### **Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)**

65-vuotiaat ja vanhemmat potilaat voivat käyttää samaa Copalia HCT -annosta kuin muut aikuiset ja samalla tavoin kuin he ovat jo käyttäneet näitä kolmea lääkeainetta, amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Iäkkäiden potilaiden verenpaine on mitattava säännöllisesti etenkin, jos he käyttävät suurinta Copalia HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).

### **Muut lääkevalmisteet ja Copalia HCT**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

#### Älä käytä samanaikaisesti:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke);
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.
- ACE:n estäjät tai aliskireeni (katso myös tiedot kohdista ”Älä ota Copalia HCT -tabletteja” ja ”Varoitukset ja varotoimet”).

#### Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen:

- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä);
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia);



- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkapahoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa);
- kouristuksia estävät lääkkeet sekä mielialalääkkeet, joita käytetään epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiniitit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon häytettävä lääke);
- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä käytettävä lääke, joka estää hylkimisreaktioita tai muiden sairauksien, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon);
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi;
- digoksiini tai muut digitalis glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa);
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliinit);
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli;
- lääkkeet, jotka kohottavat verenpaineen (beetasalpaajat, diatsoksidi);
- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa käännyvien kärkein kammio- takykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet;
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressä, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet;
- lääkkeet, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressä, kuten diureetit (nesteenpoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, amfoterisiini tai G-penisilliini;
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini;
- lääkkeet, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- lääkkeet, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli);
- ruokatorven haavaumien ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (karbenoksoloni);
- kivun lievittämiseen tai tulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet, etenkin tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet); mukaanlukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät);
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä);
- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- muut korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaanlukien metyldopa;
- rifampisiini (käytetään esim. tuberkuloosin hoitoon), erytromysiini, klaritromysiini (antibiootteja);
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- takrolimuusi (elimistön immuunivasteen seuraamiseen, auttaa elimistöä hyväksymään siirretyn elimen);
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.

### **Copalia HCT ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

Potilaiden, joille on määrätty Copalia HCT -valmistetta, ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Copalia HCT -tablettien verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin nautit alkoholia. Alkoholi saattaa aiheuttaa verenpaineen alenemisen liian matalaksi ja/tai lisätä huimauksen tai pyörtymisen mahdollisuutta.

## Raskaus ja imetys

### Raskaus

**Kerro lääkäriille**, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Copalia HCT -tablettien käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Copalia HCT -tablettien sijasta. Copalia HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

### Imetys

**Kerro lääkäriille**, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Pieniä määriä amlodipiinia on havaittu erittyvän äidinmaitoon. Copalia HCT -tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta, uneliaisuutta, pahoinvointia tai päänsärkyä. Jos sinulla esiintyy näitä oireita, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

## 3. Miten Copalia HCT -tabletteja otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Copalia HCT -annos on **yksi tabletti** vuorokaudessa.

- Tabletit on parasta ottaa aina samaan aikaan päivästä. Aamu on paras ajankohta.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Copalia HCT -tabletin ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Copalia HCT -tabletteja yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta.

Älä ylitä määrättyä annosta.

### **Jos otat enemmän Copalia HCT -tabletteja kuin sinun pitäisi**

Jos olet vahingossa ottanut liian monta Copalia HCT -tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Keuhkoihisi voi kertyä ylimäärin nestettä (keuhkoedeema) aiheuttaen hengenahdistusta, joka voi kehittyä 24-48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta.

### **Jos unohdat ottaa Copalia HCT -tabletin**

Jos unohdat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen aikaan. Jos pian on jo seuraavan annoksen aika, ota vain seuraava tabletti tavanomaisena ajankohtana. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samalla kertaa) korvataksesi unohtamasi tabletin.

### **Jos lopetat Copalia HCT -tablettien käytön**

Copalia HCT -hoidon lopettaminen voi saada verenpainetautisi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

### **Jatka tämän lääkkeen käyttöä, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi**

Verenpainetauti sairastavat eivät usein tunne mitään sairauden merkkejä. Monet tuntevat vointinsa normaaliksi. On hyvin tärkeää, että käytät tätä lääkettä tarkoin lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat hoidosta parhaan tuloksen ja haittavaikutusten vaara pienenee. Huolehdi sovitusta käynneistä lääkärin vastaanotolle, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten kaikilla yhdistelmävalmisteilla, jotka sisältävät kolmea vaikuttavaa ainetta, yksittäiseen ainesosaan yhdistettyä haittavaikutusta ei voida sulkea pois. Copalia HCT:n tai yhden sen kolmen vaikuttavan aineen (amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi) raportoidut sivuvaikutukset ovat lueteltu alla ja niitä saattaa esiintyä Copalia HCT:n käytön yhteydessä.

### **Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa.**

**Kysy heti neuvoa lääkäriltä, jos sinulla on mitään seuraavista vakavista haittavaikutuksista käytettyäsi tätä lääkettä:**

*Yleiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10:stä):*

- huimaus
- matala verenpaine (heikotuksen tunnetta, outoa epätodellista oloa, äkillinen tajunnanmenetys)

*Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta):*

- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys (munuaisten toiminnan heikkeneminen)

*Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta):*

- itsestään alkava verenvuoto
- epäsäännöllinen sydämensyke
- maksan toimintahäiriöt

*Hyvin harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10 000:sta):*

- äkillinen hengityksen vinkuminen, rintakipu, hengenahdistus tai hengitysvaikeus
- silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus
- kielen ja kurkun turvotus, jotka aiheuttavat pahoja hengitysvaikeuksia
- suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli
- vakavat ihoreaktiot, mukaan lukien voimakas ihottuma, nokkosihottuma, ihon punoitus kauttaaltaan koko keholla, voimakas kutina, rakkulamuodostus, ihon hilseily ja turvotus, limakalvojen tulehdus (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), tai muut allergiset reaktiot
- akuutti hengitysvaikeus (merkkejä ovat voimakas hengenahdistus, kuume, heikotus ja sekavuus)
- sydänkohtaus
- haiman tulehtuminen, joka voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua ja selkäkipua ja johon liittyy erittäin huono olo
- heikotus, mustelmien ilmaantuminen, kuume ja usein toistuvat infektiot
- jäykkyys

**Muita mahdollisia haittavaikutuksia:**

*Hyvin yleiset (on esiintynyt useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):*

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus

*Yleiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10:stä):*

- uneliaisuus
- sydämentykytys (sydämensykkeen tiedostaminen)
- punastelu
- nilkkojen turvotus (edeema)
- vatsakipu
- ruokailun jälkeinen pahoinvointi
- väsymys
- päänsärky
- tiheä virtsaamistarve
- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumipitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

*Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta):*

- nopea sydämen syketiheys
- pyörimisen tunne
- näköhäiriöt
- epämiellyttävä tunne mahassa
- rintakipu
- ureatyypipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden suureneminen
- suuret veren kalsium-, rasva- tai natriumpitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
- hengityksen haju
- ripuli
- suun kuivuminen
- painon nousu
- ruokahalun menetys
- makuaistin häiriöt
- selkäkipu
- nivelten turvotus
- lihaskouristukset/-heikkous/-kipu
- raajojen kipu
- kyvyttömyys joko seistä tai kävellä normaalisti
- heikkous
- koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- huimaus seisomaan noustaessa tai rasituksen jälkeen
- energian puute
- unihäiriöt
- kihelmöinti tai puutuminen
- neuropatia
- äkillinen, ohimenevä tajunnanmenetys
- matala verenpaine seisomaan noustessa

- yskä
- hengästyneisyys
- kurkun ärsytys
- voimakas hikoilu
- kutina
- laskimon turpoaminen, punoitus ja kipu
- ihon punoitus
- vapina
- mielialan muutokset
- ahdistuneisuus
- masennus
- unettomuus
- makuhäiriöt
- pyörtyminen
- kivuntunnon häviäminen
- näköhäiriöt
- näön heikentyminen
- korvien soiminen
- aivastelu/nenän vuotaminen, joka johtuu nenän limakalvon tulehduksesta (nuha)
- suolentoiminnan muutokset
- ruoansulatushäiriöt
- hiustenlähtö
- ihon kutina
- ihon värimuutos
- virtsaamishäiriöt
- lisääntynyt öinen virtsaamisen tarve
- tihentynyt virtsaamistarve
- rintojen suureneminen tai epämukavuuden tunne miehillä
- kipu
- huonovointisuus
- painonlasku

*Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta):*

- pieni verihiutalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- sokerin esiintyminen virtsassa
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi (hemolyyttinen anemia)
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- punertavat laikut iholla
- munuaisten toiminnan häiriöt
- sekavuus

*Hyvin harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10 000:sta):*

- veren valkosolujen määrän väheneminen
- verihiutalemäärän väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa epätavallista mustelmien muodostumista tai verenvuotoherkkyyttä (punasolujen vaurioituminen)
- ikenien turvotus
- vatsan turvotus (gastriitti)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- ihon keltaisuus

- kohonneet maksaentsyymit, jotka saattavat vaikuttaa joihinkin laboratoriotutkimustuloksiin
- lisääntynyt lihasjännitys
- verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma
- valoyliherkkyys
- sairaudet, joihin liittyy kankeutta, vapinaa ja/tai liikehäiriöitä
- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia, veren punasolujen poikkeava hajoaminen joko verisuonissa tai muualla elimistössä)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet, keuhkoödeema, pneumoniitti)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

*Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):*

- muutokset munuaisten toimintaa osoittavissa veriarvoissa, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren punasolujen vähyys
- poikkeavuudet veren punasolukokeessa
- tietyn tyyppisten veren valkosolujen ja verihiutaleiden pienet pitoisuudet
- veren kreatiinipitoisuuden suureneminen
- poikkeavuudet maksan toimintakokeessa
- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys
- verisuonitulehdus
- heikotus, mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä nesteen kertymisestä silmän suonikalvoon (suonikalvon effuusio) tai ahdaskulmaglaukoomasta)
- hengästyminen
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- kuume (pyreksia)
- rakkuloiden muodostuminen iholle (rakkulaihottuman oire)
- iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Copalia HCT -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Copalia HCT -pakkausta, jos pakkaus on vahingoittunut.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Copalia HCT sisältää

#### **Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Copalia HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni (tyyppi A); vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi (substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)), makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171).

#### **Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Copalia HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni (tyyppi A); vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi (substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)), makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

#### **Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Copalia HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni (tyyppi A); vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi (substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)), makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172).

#### **Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Copalia HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni (tyyppi A); vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi (substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)), makrogoli 4000, talkki, keltainen rautaoksidi (E 172).

**Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen**

Copalia HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni (tyyppi A); vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi (substituutiotyyppi 2910 (3 mPa.s)), makrogoli 4000, talkki, keltainen rautaoksidi (E 172).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "VCL". Tabletin koko noin 15 mm (pituus) x 5,9 mm (leveys).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "VDL". Tabletin koko noin 15 mm (pituus) x 5,9 mm (leveys).

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "VEL". Tabletin koko noin 15 mm (pituus) x 5,9 mm (leveys).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "VHL". Tabletin koko noin 15 mm (pituus) x 5,9 mm (leveys).

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on "NVR" ja toisella puolella "VFL". Tabletin koko noin 19 mm (pituus) x 7,5 mm (leveys).

Copalia HCT -tabletteja on saatavana 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina, 280 tabletin monipakkauksina (koostuvat neljästä pakkauksesta, joissa kussakin on 70 tablettia, tai kahdestakymmenestä pakkauksesta, joissa kussakin on 14 tablettia) sekä 56, 98 tai 280 tabletin perforoidussa yksittäisannosläpipainopakauksen sisältävinä sairaalapakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

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  
Espanja



Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>