ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

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

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur blanche et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VCL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur jaune clair et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VDL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur jaune et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VEL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur jaune-brun et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VHL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovaloïdes, biconvexes, de couleur jaune-brun et à bords biseautés portant l'inscription « NVR » sur une face et « VFL » sur l'autre face. Taille approximative : 19 mm (longueur) x 7,5 mm (largeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), pris soit sous forme de trois composants seuls soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Copalia HCT est d'un comprimé par jour, à prendre de préférence le matin.

Avant de passer à Copalia HCT les patients doivent être contrôlés par des doses stables de monothérapies prises en même temps. La dose de Copalia HCT doit être basée sur les doses des composants individuels de l'association au moment du passage à Copalia HCT.

La dose maximale recommandée de Copalia HCT est 10 mg/320 mg/25 mg.

Populations particulières
Altération de la fonction rénale
Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Copalia HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie (voir rubrique 4.3) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Altération de la fonction hépatique
Du fait du composant valsartan, Copalia HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée de valsartan est de 80 mg, et par conséquent Copalia HCT n'est pas adapté à ce groupe de patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Lors du passage à Copalia HCT chez les patients hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1) présentant une altération de la fonction hépatique, la plus faible dose d'amlodipine disponible dans une association doit être utilisée.

Insuffisance cardiaque et coronaropathies
Les données concernant l'utilisation de Copalia HCT chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies sont limitées, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des

coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Sujets âgés (65 ans et plus)
Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées. Lors du passage à Copalia HCT chez les sujets âgés hypertendus éligibles (voir rubrique 4.1) la plus faible dose d'amlodipine disponible dans une association doit être utilisée.

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Copalia HCT dans la population pédiatrique (patients en dessous de 18 ans) dans l'indication de l'hypertension artérielle essentielle.

Mode d'administration

Voie orale
Copalia HCT peut être pris au cours ou en dehors des repas.
Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un peu d'eau, au même moment de la journée et de préférence le matin.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux subtances actives, aux autres dérivés sulfonamides, aux dérivés de la dihydropyridine, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Altération de la fonction hépatique, cirrhose biliaire ou cholestase.
- Altération sévère de la fonction rénale (DFG < 30 ml/min/1,73 m²), anurie et patients sous dialyse.
- L'association de Copalia HCT à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG <60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.4 et 5.1).
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

Patients présentant une déplétion sodée et/ou volémique

Dans une étude contrôlée menée chez des patients présentant une hypertension modérée à sévère sans complications, une hypotension excessive, y compris une hypotension orthostatique, a été observée chez 1,7 % des patients traités par Copalia HCT à la dose maximale (10 mg/320 mg/25 mg) par rapport à 1,8 % des patients traités par valsartan/hydrochlorothiazide (320 mg/25 mg), 0,4 % des patients traités par amlodipine/valsartan (10 mg/320 mg) et 0,2 % des patients traités par hydrochlorothiazide/amlodipine (25 mg/10 mg).

Chez les patients présentants une déplétion sodée et/ou volémique, telle qu'observée chez les patients recevant de fortes doses de diurétiques, une hypotension symptomatique peut apparaître après

l'initiation du traitement par Copalia HCT. Copalia HCT doit être utilisé uniquement après normalisation de toute déplétion sodée et/ou volémique préexistante.

En cas de survenue d'une hypotension excessive avec Copalia HCT, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du sérum physiologique en intraveineux. Le traitement peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée.

Modifications des électrolytes sériques

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
Dans l'étude contrôlée de Copalia HCT, les effets contraires de 320 mg de valsartan et de 25 mg d'hydrochlorothiazide sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre effet peut être dominant. Les électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique.

Les électrolytes sériques et notamment le potassium doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique, en particulier chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une altération de la fonction rénale, un traitement avec d'autres médicaments ou des antécédents de déséquilibre électrolytique.

Valsartan
L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

Hydrochlorothiazide
Le traitement par Copalia HCT ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, Copalia HCT doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Copalia HCT, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Copalia HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques (notamment les taux de potassium), de créatinine et d'acide urique. Copalia HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation posologique de Copalia HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Sténose de l'artère rénale

Copalia HCT doit être utilisé avec précaution pour traiter l'hypertension chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale unilatérale ou bilatérale ou une sténose artérielle sur rein unique, étant donné l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez de tels patients.

Transplantation rénale

Il n'existe à ce jour aucune expérience de la sécurité d'emploi de Copalia HCT chez des patients ayant récemment subit une transplantation rénale.

Altération de la fonction hépatique

Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire. La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose maximale recommandée est 80 mg de valsartan, par conséquent, Copalia HCT n'est pas approprié pour ce groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Angiœdèmes

Des angiœdèmes, y compris un gonflement du larynx et de la glotte, entrainant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients traités par le valsartan. Certains de ces patients ont eu des antécédents d'angiœdèmes avec d'autres médicaments, y compris les IEC. Copalia HCT doit être immédiatement interrompu chez les patients qui développent des angiœdèmes et ne doit pas être ré-administré.

Angiœdème intestinal

Des angiœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris valsartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, valsartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Insuffisance cardiaque et coronaropathie/post infarctus du myocarde

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale sont à prévoir chez les individus à risque. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des IEC et par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une augmentation progressive de l'urée sanguine et (dans de rares cas) à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des résultats similaires ont été rapportés avec le valsartan. L'évaluation des patients présentant une insuffisance cardiaque ou en post infarctus du myocarde doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale.

Dans une étude à long terme de l'amlodipine, contrôlée contre placebo (PRAISE-2), réalisée chez des patients présentant une insuffisance cardiaque d'origine non ischémique de grade III ou IV de la classe NYHA (New York Heart Association Classification), l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas rapportés d'œdème pulmonaire ; l'incidence de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque *versus* placebo n'était cependant pas significative.

Les inhibiteurs calciques dont l'amlodipine doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive parce qu'ils peuvent augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires et de mortalité.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et des coronaropathies, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, puisque les données disponibles pour cette population de patients sont limitées.

Rétrécissement aortique et mitral

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, les patients présentant un rétrécissement mitral ou un rétrécissement aortique important qui n'est pas très serré devront faire l'objet d'une attention particulière.

Grossesse

Les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par le valsartan (antagoniste de l'angiotensine II) ; leur système rénine-angiotensine est altéré par cette maladie. Par conséquent, l'utilisation de Copalia HCT est déconseillée dans cette population.

Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux chez les patients diabétiques.

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Copalia HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique. L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Copalia HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Copalia HCT doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité lors du traitement par Copalia HCT. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosynchrasique conduisant à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire aigüe et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente.

Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

Sujets âgés (65 ans et plus)

Des mesures de précaution, comprenant des contrôles plus fréquents de la pression artérielle, sont recommandées chez les patients âgés, notamment en cas d'utilisation de la dose maximale de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, car les données disponibles dans cette population sont limitées.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'IEC, d'ARAII ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et de altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients

afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'oedème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Copalia HCT doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée avec Copalia HCT. Par conséquent, seules les informations relatives aux interactions médicamenteuses connues pour chaque substance active sont présentées dans cette rubrique.

Il est toutefois important de tenir compte du fait que Copalia HCT peut majorer l'effet hypotenseur des autres agents antihypertenseurs.

Associations déconseillées

Composant individuel de Copalia HCT	**Interactions connues avec les agents ci-dessous**	**Effet de l'interaction médicamenteuse**
Valsartan et HCTZ	Lithium	Des augmentations réversibles de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec des IEC, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, dont le valsartan ou des thiazides. En raison de la diminution de la clairance rénale du lithium par les thiazides, le risque de toxicité liée au lithium pourrait être d'autant plus important avec Copalia HCT. Par conséquent, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée en cas d'administration concomitante.
Valsartan	Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances susceptibles d'augmenter les taux de potassium	Une surveillance fréquente de la kaliémie est conseillée si une association concomitante d'un médicament modifiant les taux de potassium avec le valsartan est considérée comme nécessaire.
Amlodipine	Pamplemousse ou jus de pamplemousse	L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Composant de Copalia HCT	**Interactions connues avec les agents ci-dessous**	**Effet de l'interaction médicamenteuse**
Amlodipine	*Inhibiteurs du CYP3A4* (c'est-à-dire kétoconazole, itraconazole, ritonavir)	L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.
	Inducteurs du CYP3A4 (anticonvulsivants [ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone], rifampicine, *Hypericum perforatum* [extrait de millepertuis])	Lors de la co-administration d'inducteurs connus du CYP3A4, la concentration plasmatique d'amlodipine peut varier. Par conséquent, la pression artérielle doit être surveillée et une adaptation posologique doit être envisagée pendant et après la prise concomitante d'un médicament, en particulier avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, millepertuis [*hypericum perforatum*]).
	Simvastatine	L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.
	Dantrolène (perfusion)	Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.
	Tacrolimus	Il existe un risque d'augmentation du taux sanguin de tacrolimus lorsqu'il est administré avec de l'amlodipine. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient recevant du tacrolimus nécessite une surveillance du taux sanguin de tacrolimus ainsi qu'un ajustement de la dose de tacrolimus si nécessaire.
Valsartan et HCTZ	*Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygenase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs*	Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des d'antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide en cas d'administration concomitante. De plus, l'utilisation concomitante de Copalia HCT et d'AINS peut conduire à une aggravation de la fonction rénale et à une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, une surveillance de la fonction rénale en début de traitement et une hydratation du patient sont recommandées.

Valsartan	*Inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir)*	Les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain ont montré que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. L'administration concomitante d'inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan.
HCTZ	*Alcool, barbituriques ou narcotiques*	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont également un effet hypotenseur (ex. par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser une hypotension orthostatique.
	Amantadine	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables de l'amantadine.
	Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique	Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.
	Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux) – *Metformine*	Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.
	Bêta-bloquants et diazoxide	Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.
	Ciclosporine	Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.
	Agents cytotoxiques	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (ex. cyclophosphamide, méthotrexate), et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.
	Digitaliques	Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.
	Produits de contraste iodés	En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées de produits contenant de l'iode. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.
	Résines échangeuses d'ions	L'absorption des diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant,

	échelonner les prises d'hydrochlorothiazide et de résines de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 heures avant ou de 4 à 6 heures après l'administration de résines pourrait potentiellement minimiser cette interaction.
Médicaments agissant sur la kaliémie	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être exacerbé par l'administration concomitante de diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, hormone adrénocorticotrope (ACTH), amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G et dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association amlodipine /valsartan /hydrochlorothiazide.
Médicaments affectant la natrémie	L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.
Médicaments pouvant induire des torsades de pointes	En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.
Médicaments anti-goutteux (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)	Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.
Méthyldopa	Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.
Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des dérivés du curare.
Autres médicaments antihypertenseurs	Les thiazidiques potentialisent l'effet antihypertenseur d'autres médicaments antihypertenseurs (ex. guanéthidine, méthyldopa, béta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs de canaux calciques, IEC, ARA II et Inhibiteurs Directs de la Rénine [IDR]).
Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)	L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.
Vitamine D et sels de calcium	L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

Double blocage du SRAA avec les ARAII, les IEC ou l'aliskiren
Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Amlodipine
Chez la femme, la sécurité d'emploi de l'amlodipine au cours de la grossesse n'a pas été établie. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée à doses élevées (voir rubrique 5.3). L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et le foetus.

Valsartan
L'utilisation d'Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) est déconseillée pendant le 1er trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée pendant les 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide
Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Copalia HCT chez la femme enceinte. Compte tenu des données existantes avec ses composants, l'utilisation de Copalia HCT est déconseillée

pendant le premier trimestre et est contre-indiquée pendant les 2ème et 3ème trimestres de grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée à un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %. L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons est inconnu. Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de Copalia HCT pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Copalia HCT est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible. Les traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis durant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Fertilité

Il n'y a pas d'études cliniques de fécondité avec Copalia HCT.

Valsartan
Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m^2 (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg).

Amlodipine
Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients recevant Copalia HCT qui conduisent des véhicules automobiles ou utilisent des machines doivent être informés qu'ils peuvent être occasionnellement sujets à des sensations vertigineuses ou une fatigue.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si les patients traités par Copalia HCT présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées, leur aptitude à réagir peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité d'emploi de Copalia HCT présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques conduites avec Copalia HCT et sur le profil de sécurité connu de chaque composant individuel amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide.

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de Copalia HCT a été évaluée à la dose maximale de 10 mg/320 mg/25 mg dans une étude clinique contrôlée de courte durée (8 semaines) menée chez 2 271 patients, dont 582 ont reçu le valsartan en association avec l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les réactions indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire et elles n'ont nécessité que peu fréquemment un arrêt du traitement. Dans cette étude clinique contrôlée contre comparateur actif, les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement par Copalia HCT ont été des sensations vertigineuses et une hypotension (0,7 %).

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, aucune réaction indésirable significative nouvelle ou inattendue n'a été observée avec la trithérapie par rapport aux effets connus de la monothérapie ou des composants de la bithérapie.

Dans l'étude clinique contrôlée de 8 semaines, les modifications des constantes biologiques observées avec l'association de Copalia HCT ont été mineures et conformes au mécanisme d'action pharmacologique de chaque agent administré en monothérapie. La présence de valsartan dans la triple association a atténué l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide.

Liste tabulée des effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes, présentées par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence, concernent Copalia HCT (amlodipine/valsartan/HCTZ) ainsi que l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement.
Très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	**Effets indésirables**	**Fréquence**			
		Copalia HCT	**Amlodipine**	**Valsartan**	**HCTZ**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)				Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, aplasie médullaire	--	--	--	Très rare
	Hémoglobine et hématocrite diminués	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Anémie hémolytique	--	--	--	Très rare
	Leucopénie	--	Très rare	--	Très rare
	Neutropénie	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Thrombopénie, parfois avec purpura	--	Très rare	Fréquence indéterminée	Rare
	Anémie aplasique	--	--	--	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	--	Très rare	Fréquence indéterminée	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anoréxie	Peu fréquent	--	--	--
	Hypercalcémie	Peu fréquent	--	--	Rare
	Hyperglycémie	--	Très rare	--	Rare
	Hyperlipidémie	Peu fréquent	--	--	--
	Hyperuricémie	Peu fréquent	--	--	Fréquent

	Alcalose hypochlorémique	--	--	--	Très rare
	Hypokaliémie	Fréquent	--	--	Très fréquent
	Hypomagnésémie	--	--	--	Fréquent
	Hyponatrémie	Peu fréquent	--	--	Fréquent
	Aggravation du diabète	--	--	--	Rare
Affections psychiatriques	Dépression	--	Peu fréquent	--	Rare
	Insomnie/troubles du sommeil	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Troubles de l'humeur	--	Peu fréquent	--	--
	Confusion	--	Rare	--	--
Affections du système nerveux	Troubles de la coordination	Peu fréquent	--	--	--
	Sensations vertigineuses	Fréquent	Fréquent	--	Rare
	Sensations vertigineuses orthostatiques, sensations vertigineuses à l'effort	Peu fréquent	--	--	--
	Dysgeusie	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Syndrome extra-pyramidal	--	Fréquence indéterminé e	--	--
	Maux de tête	Fréquent	Fréquent	--	Rare
	Hypertonie	--	Très rare	--	--
	Léthargie	Peu fréquent	--	--	--
	Paresthésies	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Neuropathie périphérique, neuropathie	Peu fréquent	Très rare	--	--
	Somnolence	Peu fréquent	Fréquent	--	--
	Syncope	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Tremblements	--	Peu fréquent	--	--
	Hypoesthésie	--	Peu fréquent	--	--
Affections oculaires	Glaucome aigu à angle fermé	--	--	--	Fréquence indéterminée
	Troubles visuels	--	Peu fréquent	--	--
	Baisse de la vision	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Epanchement choroïdien	--	--	--	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes	--	Peu fréquent	--	--
	Vertiges	Peu fréquent	--	Peu fréquent	--
Affections cardiaques	Palpitations	--	Fréquent	--	--
	Tachycardie	Peu fréquent	--	--	--

	Arythmies (notamment bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)	--	Très rare	--	Rare
	Infarctus du myocarde	--	Très rare	--	--
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	--	Fréquent	--	--
	Hypotension	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Hypotension orthostatique	Peu fréquent	--	--	Fréquent
	Phlébite, thrombophlébite	Peu fréquent	--	--	--
	Vascularite	--	Très rare	Fréquence indéterminée	--
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent	--
	Dyspnée	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)	--	--	--	Très rare
	Détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie	--	--	--	Très rare
	Rhinite	--	Peu fréquent	--	--
	Irritation de la gorge	Peu fréquent	--	--	--
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale, douleurs abdominales hautes	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	Halitose	Peu fréquent	--	--	--
	Modifications du transit intestinal	--	Peu fréquent	--	--
	Constipation	--	--	--	Rare
	Perte d'appétit	--	--	--	Fréquent
	Diarrhées	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Rare
	Sécheresse buccale	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Dyspepsie	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Gastrite	--	Très rare	--	--
	Hyperplasie gingivale	--	Très rare	--	--
	Nausées	Peu fréquent	Fréquent	--	Fréquent
	Pancréatite	--	Très rare	--	Très rare
	Vomissements	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Angiœdème intestinal	--	--	Très rare	--
Affections hépatobiliaires	Test de la fonction hépatique anormal, incluant une	--	Très rare**	Fréquence indéterminée	--

	augmentation du taux sanguin de bilirubine				
	Hépatite	--	Très rare	--	--
	Cholestase intrahépatique, ictère	--	Très rare	--	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	--	Peu fréquent	--	--
	Angiœdème	--	Très rare	Fréquence indéterminée	--
	Dermatose bulleuse	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané	--	--	--	Très rare
	Erythème polymorphe	--	Très rare	--	Fréquence indeterminée
	Exanthème	--	Peu fréquent	--	--
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Réactions de photosensibilité*	--	Très rare	--	Rare
	Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	--
	Purpura	--	Peu fréquent	--	Rare
	Rash cutané	--	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Fréquent
	Décoloration de la peau	--	Peu fréquent	--	--
	Urticaire et autres formes d'éruption	--	Très rare	--	Fréquent
	Vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique	--	Fréquence indéterminée	--	Très rare
	Dermatite exfoliatrice	--	Très rare	--	--
	Syndrome de Stevens-Johnson	--	Très rare	--	--
	Œdème de Quincke	--	Très rare	--	--
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	--	Peu fréquent	--	--
	Douleur dorsale	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Gonflement articulaire	Peu fréquent	--	--	--
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquence indeterminée
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent	--	--	--
	Myalgie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	--
	Douleur aux extrémités	Peu fréquent	--	--	--

	Gonflement des chevilles	--	Fréquent	--	--
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation du taux sanguin de créatinine	Peu fréquent	--	Fréquence indéterminée	--
	Troubles de la miction	--	Peu fréquent	--	--
	Nycturie	--	Peu fréquent	--	--
	Pollakiurie	Fréquent	Peu fréquent	--	--
	Dysfonction rénale	--	--	--	Fréquence indeterminée
	Insuffisance rénale aigue	Peu fréquent	--	--	Fréquence indeterminée
	Insuffisance rénale et altération de la fonction rénale	--	--	Fréquence indéterminée	Rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquent
	Gynécomastie	--	Peu fréquent	--	--
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Abasie, troubles de la démarche	Peu fréquent	--	--	--
	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	--	Fréquence indeterminée
	Gêne, malaise	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Fatigue	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	--
	Douleur thoracique non cardiaque	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Oedème	Fréquent	Fréquent	--	--
	Douleur	--	Peu fréquent	--	--
	Pyrexie	--	--	--	Fréquence indeterminée
Investigations	Hyperlipidémie	--	--	--	Très fréquent
	Elévation de l'azote uréique du sang	Peu fréquent	--	--	--
	Elévation du taux sérique d'acide urique	Peu fréquent	--	--	--
	Glycosurie	--	--	--	Rare
	Diminution du taux sanguin de potassium	Peu fréquent	--	--	--
	Augmentation du taux sanguin de potassium	--	--	Fréquence indéterminée	--
	Prise de poids	Peu fréquent	Peu fréquent	--	--
	Perte de poids	--	Peu fréquent	--	--

* Voir rubrique 4.4 Photosensibilité
** Évoquant généralement une cholestase

<u>Description de certains effets indésirables</u>

Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'y a pas de données concernant le surdosage avec Copalia HCT. Le tableau clinique du surdosage avec le valsartan serait probablement dominé par une hypotension prononcée avec des sensations vertigineuses. Le surdosage avec l'amlodipine pourrait provoquer une importante vasodilatation périphérique et, peut-être, une tachycardie réflexe. Une hypotension systémique prononcée et probablement prolongée, notamment un choc fatal ont été rapportés avec l'amlodipine.

Des cas d'oedème pulmonaire non cardiogénique ont été rarement signalés à la suite d'un surdosage en amlodipine qui peut apparaître de façon retardée (24-48 heures après l'ingestion) et nécessiter une assistance ventilatoire. Des mesures de réanimation précoces (y compris une surcharge liquidienne) pour maintenir la perfusion et le débit cardiaque peuvent être des facteurs déclenchants.

Traitement

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
En cas d'hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec Copalia HCT, il faut instituer un traitement de soutien cardiovasculaire actif, avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, surélever les extrémités et contrôler la volémie et la diurèse. Un vasoconstricteur peut être utilisé pour restaurer le tonus vasculaire et la pression artérielle, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Amlodipine
En cas d'ingestion récente, l'éventualité de provoquer un vomissement et d'effectuer un lavage gastrique devra être considérée. L'administration de charbon activé à des volontaires sains immédiatement après l'ingestion d'amlodipine ou dans les deux heures qui ont suivi a diminué de manière significative l'absorption de l'amlodipine.
Il est peu probable que l'amlodipine puisse être éliminée par hémodialyse.

Valsartan
Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

Hydrochlorothiazide
Le surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie) et à une hypovolémie due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus courants d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer une arythmie associée à l'administration concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.
La quantité d'hydrochlorothiazide qui peut être éliminée par hémodialyse n'a pas été établie.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, autres associations, Code ATC : C09DX01.

Mécanisme d'action

Copalia HCT associe trois antihypertenseurs dotés de mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension artérielle essentielle : l'amlodipine appartient à la classe des inhibiteurs calciques, le valsartan à la classe des antagonistes de l'angiotensine II et l'hydrochlorothiazide appartient à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances a un effet antihypertenseur synergique.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
Efficacité et sécurité cliniques
Copalia HCT a été étudié chez des patients hypertendus dans une étude en double aveugle contrôlée contre comparateur actif. Au total, 2 271 patients présentant une hypertension modérée à sévère (la pression systolique/diastolique initiale moyenne était de 170/107 mmHg) ont reçu un traitement par 10 mg/320 mg/25 mg d'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide, 320 mg/25 mg de valsartan/hydrochlorothiazide, 10 mg/320 mg d'amlodipine/valsartan, ou 25 mg/10 mg d'hydrochlorothiazide/amlodipine. Au début de l'étude les patients ont reçu des doses plus faibles de leur traitement en association et la posologie a été augmentée à la pleine dose thérapeutique à la semaine 2.

A la semaine 8, les réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique ont été de 39,7/24,7 mmHg avec Copalia HCT, 32,0/19,7 mmHg avec le valsartan/hydrochlorothiazide, 33,5/21,5 mmHg avec l'amlodipine/valsartan, et 31,5/19,5 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide. La trithérapie a été statistiquement supérieure à chacune des trois bithérapies pour faire diminuer la pression artérielle diastolique et systolique. Les réductions de la pression artérielle systolique/diastolique avec Copalia HCT ont été supérieures de 7,6/5,0 mmHg par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, de 6,2/3,3 mmHg par rapport à l'amlodipine/valsartan, et de 8,2/5,3 mmHg par rapport à l'amlodipine/hydrochlorothiazide. Le plein effet hypotenseur a été atteint deux semaines après le début de l'administration de la dose maximale de Copalia HCT. Le pourcentage de patients obtenant un contrôle tensionnel (< 140/90 mmHg) a été statistiquement supérieur avec Copalia HCT (71 %) par rapport à chacune des trois bithérapies (45-54 %) ($p < 0,0001$).

Dans un sous-groupe de 283 patients visant à évaluer la mesure ambulatoire de la pression artérielle, des réductions cliniquement et statistiquement supérieures de la pression systolique et diastolique sur 24 heures ont été observées avec la triple association par rapport au valsartan/hydrochlorothiazide, au valsartan/amlodipine, et à l'hydrochlorothiazide/amlodipine.

Amlodipine

Mécanisme d'action
L'amlodipine contenue dans Copalia HCT inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle.

Effets pharmacodynamiques
Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines. La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et des augmentations du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme**.**

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

L'amlodipine a été étudiée chez les patients avec un angor chronique stable, avec un angor vasospastique et avec une cardiopathie ischémique documentée par angiographie.

Efficacité et sécurité cliniques
Utilisation chez les patients hypertendus
Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % contre 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], $p < 0,001$). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Valsartan

Mécanisme d'action
Le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II actif par voie orale, puissant et spécifique. Il agit de manière sélective sur le récepteur AT_1 responsable des effets connus de l'angiotensine II.

Efficacité et sécurité cliniques
L'administration de valsartan à des patients hypertendus permet d'obtenir une baisse tensionnelle sans modification de la fréquence cardiaque.

L'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures chez la plupart des patients après une dose orale unique, la réduction tensionnelle maximale étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant les 24 heures qui suivent la prise. Lors d'administration répétée, une baisse tensionnelle maximale est généralement obtenue en 2 à 4 semaines, quelle que soit la dose choisie.

Hydrochlorothiazide

Mécanisme d'action
Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na^+Cl^-, peut-être par compétition pour le site Cl^-, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales, et indirectement, en réduisant le volume plasmatique, par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique.

Cancer de la peau non mélanome
D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'hydrochlorothiazide (dose cumulative ≥50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95% : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95% : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entra la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95% : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Copalia HCT dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans l'hypertension artérielle essentielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autre : double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARA II a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Linéarité

La pharmacocinétique de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochorothiazide sont linéaires.

Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide
Après administration orale de Copalia HCT chez des adultes volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide sont atteintes en 6 à 8 heures, 3 heures et 2 heures, respectivement. La vitesse et l'amplitude de l'absorption de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans Copalia HCT sont comparables à celles de chaque produit administré séparément.

Amlodipine

Absorption
Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue varie de 64 à 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution
Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation
L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs.

Élimination
L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue. Dix pour cent de la molécule mère et 60 % des métabolites sont excrétés dans les urines.

Valsartan

Absorption
Après administration orale de valsartan seul, les concentrations plasmatiques maximales de valsartan sont atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. La nourriture diminue

l'exposition (mesurée par l'ASC) au valsartan d'environ 40 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 50 %, même si 8 h environ après l'administration, les taux plasmatiques de valsartan sont similaires, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'ASC ne s'accompagne pas d'une réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique et le valsartan peut donc être administré au cours ou en dehors des repas.

Distribution
Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique que le valsartan ne diffuse pas de manière importante dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

Biotransformation
Le valsartan ne subit pas de transformation importante puisqu'environ 20 % seulement de la dose sont récupérés sous forme de métabolites. Un métabolite hydroxy a été identifié dans le plasma à faibles concentrations (moins de 10 % de l'ASC du valsartan). Ce métabolite est pharmacologiquement inactif.

Élimination
Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{½\alpha}$ < 1 h et $t_{½ß}$ environ 9 h). Le valsartan est principalement éliminé dans les fèces (environ 83 % de la dose) et dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale est de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Hydrochlorothiazide

Absorption
Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (Tmax d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution
Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 3 fois la concentration plasmatique.

Biotransformation
L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme de composé inchangé.

Élimination
L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Groupes de populations spécifiques

Enfants (moins de 18 ans)
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'enfant.

Sujets âgés (65 ans et plus)
Le temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale d'amlodipine est similaire chez les patients jeunes et chez les patients âgés. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'aire sous la courbe (ASC) et de la demi-vie d'élimination. L'exposition systémique moyenne (ASC) du valsartan est supérieure de 70 % chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune ; dès lors, la prudence est requise lors de l'augmentation de la posologie.

L'exposition systémique au valsartan est légèrement augmentée chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Puisque les trois composants sont aussi bien tolérés chez les patients jeunes et âgés, la posologie usuelle est recommandée (voir rubrique 4.2).

Altération de la fonction rénale
La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale. Aucune corrélation n'a été constatée entre la fonction rénale et l'exposition systémique au valsartan, ce qui était attendu avec une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale.

La dose initiale habituelle peut donc être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Copalia HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une anurie, ou chez les patients dialysés (voir rubrique 4.3).

Altération de la fonction hépatique
Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation d'environ 40 à 60 % de l'ASC. Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique légère à modérée, l'exposition (mesurée par les valeurs de l'ASC) au valsartan est en moyenne deux fois plus importante que celle retrouvée chez les volontaires sains (appariés pour l'âge, le sexe et le poids). Du fait du composant valsartan, Copalia HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide

Dans une série d'études de sécurité préclinique menées chez plusieurs espèces animales avec l'amlodipine, le valsartan, l'hydrochlorothiazide, le valsartan/hydrochlorothiazide, l'amlodipine/valsartan et l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide (Copalia HCT), il n'a pas été mis en évidence de toxicité systémique ou sur un organe cible qui pourrait affecter négativement le développement de Copalia HCT pour son utilisation clinique chez l'homme.

Des études de sécurité préclinique d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées chez le rat avec l'amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide. L'association a entraîné chez le rat une réduction attendue de la masse érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite et réticulocytes), une augmentation de l'urée sérique, de la créatininémie, une augmentation de la kaliémie, une hyperplasie

juxtaglomérulaire (JG) dans le rein et des érosions focales dans l'estomac glandulaire. Toutes ces modifications ont été réversibles après une période de récupération de 4 semaines et elles ont été considérées comme des effets pharmacologiques excessifs.

Il n'a pas été mené d'études de génotoxicité ou de carcinogénèse de l'association amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre ces substances, qui sont sur le marché depuis longtemps. Cependant, les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse menées avec l'amlodipine, le valsartan et l'hydrochlorothiazide individuellement ont été négatifs.

Amlodipine

Reprotoxicité
Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité
Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m^2). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène
Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5 ; 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signes de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié au médicament que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Valsartan

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urée sanguine légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à

18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses comparables chez le ouistiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine.

On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le ouistiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000
Talc

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

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé
Cellulose microcristalline
Crospovidone (type A)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose, type de substitution 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talc
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PVDC. Une plaquette contient 7, 10 ou 14 comprimés pelliculés.
Présentations : 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés.
Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.

Plaquettes PVC/PVDC prédécoupées pour délivrance à l'unité à usage hospitalier :

Présentations : 56, 98 ou 280 comprimés pelliculés
Conditionnements multiples de 280 comprimés, comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

EU/1/09/575/001-012

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

EU/1/09/575/013-024

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

EU/1/09/575/025-036

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés

EU/1/09/575/037-048

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés

EU/1/09/575/049-060

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04 novembre 2009
Date du dernier renouvellement : 04 juillet 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Sans objet.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
280 comprimés pelliculés
56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/001	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/002	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/003	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/004	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/005	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/006	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/007	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/008	56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/009	98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/010	280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
70x1 comprimés pelliculés.Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/012	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/011	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple : 280 (4 boîtes de 70x1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/012	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/011	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
280 comprimés pelliculés
56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/013	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/014	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/015	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/016	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/017	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/018	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/019	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/020	56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/021	98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/022	280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
70x1 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/024	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/023	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple : 280 (4 boîtes de 70x1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/024	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/023	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
280 comprimés pelliculés
56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/025	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/026	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/027	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/028	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/029	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/030	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/031	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/032	56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/033	98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/034	280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
70x1 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/036	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/035	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple : 280 (4 boîtes de 70x1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/036	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/035	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
280 comprimés pelliculés
56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/037	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/038	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/039	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/040	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/041	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/042	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/043	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/044	56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/045	98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/046	280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
70x1 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/048	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/047	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple :280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple : 280 (4 boîtes de 70x1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/048	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/047	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
280 comprimés pelliculés
56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/049	14 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/050	28 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/051	30 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/052	56 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/053	90 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/054	98 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/055	280 comprimés pelliculés
EU/1/09/575/056	56x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/057	98x1 comprimé pelliculé (unitaire)
EU/1/09/575/058	280x1 comprimé pelliculé (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

14 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
70x1 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/060	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/059	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple : 280 (4 boîtes de 70x1) comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/575/060	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 20 boîtes de 14 comprimés)
EU/1/09/575/059	280 comprimés pelliculés (conditionnement multiple, 4 boîtes de 70 comprimés) (unitaire)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés
amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Copalia HCT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Copalia HCT
3. Comment prendre Copalia HCT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Copalia HCT
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Copalia HCT et dans quel cas est-il utilisé ?

Les comprimés de Copalia HCT contiennent trois substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances contribuent au contrôle de la tension artérielle lorsque celle-ci est trop élevée.
- L'amlodipine appartient à un groupe de substances appelées « inhibiteurs calciques ». L'amlodipine empêche le calcium de traverser la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui empêche les vaisseaux sanguins de se rétrécir.
- Le valsartan appartient à un groupe de substances appelées « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». L'angiotensine II est produite par le corps et elle provoque le rétrécissement des vaisseaux sanguins, avec pour conséquence une augmentation de la tension artérielle. Le valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II.
- L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés « diurétiques thiazidiques ». L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

Du fait de ces trois mécanismes, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.

Copalia HCT est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes dont la pression artérielle est déjà contôlée par la prise d'amlodipine, de valsartan et d'hydrochlorothiazide et qui peuvent bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Copalia HCT ?

Ne prenez jamais Copalia HCT
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également recommandé d'éviter de prendre Copalia HCT en début de grossesse – voir rubrique Grossesse.)

- si vous êtes allergique à l'amlodipine ou à tout autre inhibiteur calcique, au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
  Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Copalia HCT et parlez-en à votre médecin.
- si vous avez une maladie du foie, une destruction des petits canaux biliaires dans le foie (cirrhose biliaire) entraînant une accumulation de bile dans le foie (cholestase).
- si vous avez de **graves** problèmes rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est trop bas malgré un traitement pour augmenter les taux sanguins de potassium ou de sodium.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé malgré un traitement pour réduire les taux sanguins de calcium.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).
- si vous présentez une baisse sévère de la pression artérielle (hypotension).
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique (sténose aortique) ou un choc cardiogénique (une affection dans laquelle votre cœur est incapable d'apporter suffisamment de sang à l'organisme).
- si vous souffrez d'une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque.
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer la pression artérielle.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Copalia HCT et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Copalia HCT.

- si votre taux sanguin de potassium ou magnésium est bas (avec ou sans symptômes tels que faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal).
- si votre taux sanguin de sodium est bas (avec ou sans symptômes tels que fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions).
- si votre taux sanguin de calcium est élevé (avec ou sans symptômes tels que nausées, vomissements, constipation, maux d'estomac, mictions fréquentes, soif, faiblesse et contractions musculaires).
- si vous avez des problèmes rénaux, si vous avez eu une greffe de rein ou si vous étiez informé que vous avez un rétrécissement de vos artères rénales.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous avez ou si vous avez eu une insuffisance cardiaque ou une maladie coronarienne, en particulier s'il vous a été prescrit la dose maximale de Copalia HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- si vous avez présenté une crise cardiaque. Suivez attentivement les instructions de votre médecin pour la dose initiale. Votre médecin peut aussi vérifier votre fonction rénale.
- si votre médecin vous a informé que vous avez un rétrécissement des valves du cœur (appelé « sténose aortique ou mitrale ») ou que l'épaisseur de votre muscle cardiaque est augmentée de manière anormale (ce que l'on appelle une « cardiomyopathie hypertrophique obstructive »).
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation de Copalia HCT est déconseillée si vous êtes dans cette situation.
- si vous souffrez d'une maladie appelée lupus érythémateux disséminé (appelée également « lupus » ou « LED »).
- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
- si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
- si vous avez développé une réaction allergique à d'autres médicaments antihypertenseurs ou à des diurétiques (des médicaments utilisés pour augmenter la quantité d'urine produite), en particulier si vous souffrez d'asthme et d'allergies.

- si vous êtes malade (vomissements ou diarrhée).
- si vous avez présenté des gonflements, en particulier du visage et de la gorge, lors de la prise d'autres médicaments (y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Copalia HCT et contactez votre médecin immédiatement. Vous ne devez jamais reprendre Copalia HCT.
- si vous ressentez des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée après avoir pris Copalia HCT. Votre médecin décidera de la poursuite du traitement. N'arrêtez pas de prendre Copalia HCT de votre propre initiative.
- en cas de sensations vertigineuses et/ou d'évanouissements pendant le traitement par Copalia HCT, prévenez votre médecin le plus rapidement possible.
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'œil. Ce pourrait être les symptômes d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou d'une augmentation de la pression dans votre œil pouvant survenir dans les heures voire dans la semaine qui suivent la prise de Copalia HCT. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
  - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
  - aliskiren.
- si vous avez eu un cancer de la peau ou si vous développez une lésion cutanée inattendue pendant le traitement. Le traitement par l'hydrochlorothiazide, en particulier l'utilisation à long terme à fortes doses, peut augmenter le risque de certains types de cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome). Protégez votre peau des rayonnements solaires et UV lorsque vous prenez Copalia HCT.
- si vous avez eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (notamment une inflammation ou un liquide dans les poumons) à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide dans le passé. Si vous développez un essoufflement sévère ou des difficultés à respirer après avoir pris Copalia HCT, consultez immédiatement un médecin.

Votre médecin pourra surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle, et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Copalia HCT ».

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, parlez-en à votre médecin.

Enfants et adolescents
L'utilisation de Copalia HCT n'est pas recommandée chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)
Copalia HCT peut être utilisé par les personnes âgées de 65 ans et plus à la même dose que celle utilisée pour les autres adultes et de façon identique à la prise actuelle des 3 substances appelées amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide. Les patients âgés, notamment ceux prenant la dose maximale de Copalia HCT (10 mg/320 mg/25 mg), doivent faire contrôler leur pression artérielle régulièrement.

Autres médicaments et Copalia HCT
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions. Il se peut, dans certains cas, que vous deviez arrêter l'un de ces médicaments. Ceci est d'autant plus important si vous utilisez l'un des médicaments énumérés ci-dessous :

<u>Ne prenez pas Copalia HCT avec :</u>
- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression) ;

- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine.
- les IEC ou l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais Copalia HCT » et « Avertissements et précautions ».

Faites attention en cas d'association avec :
- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures) ;
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus) ;
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie) ;
- les médicaments anti-épileptiques et thymo-régulateurs utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires (ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) ;
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang) ;
- simvastatine (médicament utilisé pour contrôler des taux élevés de cholestérol) ;
- la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique) ;
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide ;
- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) ;
- vérapamil, diltiazem (médicaments à visée cardiologique) ;
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol ;
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang (bêta-bloquants, diazoxide) ;
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques ;
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, l'amphotéricine ou la pénicilline G ;
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que l'adrénaline ou la noradrénaline ;
- les médicaments utilisés dans le HIV/SIDA (ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir) ;
- médicaments utilisés pour traiter des mycoses (ex. kétoconazole, itraconazole) ;
- les médicaments utilisés dans le traitement des ulcérations et de l'inflammation de l'œsophage (carbénoxolone) ;
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur ou l'inflammation, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) ;
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations) ;
- la trinitrine/nitroglycérine et autres nitrates ou autres substances appelées « vasodilatateurs » ;
- les autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, dont la méthyldopa ;
- la rifampicine (utilisée par exemple pour traiter la tuberculose), érythromycine, clarithromycine (antibiotiques) ;
- le millepertuis ;
- dantrolène (perfusion pour traiter des anomalies graves de température corporelle) ;

- tacrolimus (utilisé pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme, ce qui permet à votre corps d'accepter un greffon) ;
- la vitamine D et les sels de calcium.

Copalia HCT avec des aliments, boissons et de l'alcool
Le pamplemousse et le jus de pamplemousse ne doivent pas être consommés par les personnes à qui Copalia HCT a été prescrit. Ceci est dû au fait que le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent conduire à une augmentation des taux sanguins de la substance active amlodipine, pouvant induire une augmentation imprévue de l'effet hypotenseur de Copalia HCT. Avant de consommer de l'alcool, parlez-en à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre tension artérielle et/ou augmenter la possibilité de sensation vertigineuse ou d'évanouissement.

Grossesse et allaitement
Grossesse
Vous devez **informer votre médecin** si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Copalia HCT avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Copalia HCT. Copalia HCT est déconseillé en début de grossesse, et il ne doit pas être pris lorsque vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est utilisé après le troisième mois de grossesse.

Allaitement
Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Il a été démontré que l'amlodipine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. Copalia HCT est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Ce médicament peut provoquer des étourdissements, une somnolence, des nausées ou des maux de tête. Si vous présentez ces symptômes, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment prendre Copalia HCT

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Cela vous aidera à obtenir les meilleurs résultats possibles et à diminuer le risque d'effets indésirables.

La dose habituelle de Copalia HCT est d'**un comprimé** par jour.
- Il est recommandé de prendre le comprimé à la même heure chaque jour, de préférence le matin.
- Avaler les comprimés tels quels avec un verre d'eau.
- Vous pouvez prendre Copalia HCT au cours ou en dehors des repas. Ne prenez pas Copalia HCT avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Selon la manière dont vous allez réagir au traitement, votre médecin pourra vous proposer une dose plus forte ou plus faible.

Ne pas dépasser la dose prescrite.

Si vous avez pris plus de Copalia HCT que vous n'auriez dû
Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Copalia HCT, parlez-en immédiatement à votre médecin. Des soins médicaux pourront être nécessaires. Un excès de liquide peut s'accumuler dans vos poumons (oedème pulmonaire) provoquant un essoufflement qui peut se développer jusqu'à 24-48 heures après la prise.

Si vous oubliez de prendre Copalia HCT
Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en souvenez et prenez ensuite la dose suivante au moment habituel. Si le moment de votre prochaine prise est proche, prenez simplement le comprimé suivant au moment habituel. **Ne prenez pas** de dose double (deux comprimés en une seule fois) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Copalia HCT
L'arrêt de votre traitement par Copalia HCT peut entraîner une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

Prenez régulièrement ce médicament, même si vous vous sentez bien
Souvent, les personnes qui souffrent d'hypertension ne remarquent aucun signe de l'affection. Beaucoup de personnes se sentent normales. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a prescrit pour obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets secondaires. Respectez vos rendez-vous avec votre médecin même si vous vous sentez bien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comme pour toute association contenant trois substances actives, des effets indésirables associés à chaque composant individuel ne peuvent être exclus. Les effets indésirables rapportés avec Copalia HCT ou une de ses trois substances actives (amlodipine, valsartan et hydrochlorothiazide) sont listés ci-dessous et peuvent survenir avec l'utilisation de Copalia HCT.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate.
Consultez un médecin immédiatement si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants après la prise de ce médicament :
Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse (sensation d'évanouissement, étourdissements, perte de conscience soudaine)

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
- diminution importante du débit urinaire (diminution de la fonction rénale)

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
- saignement spontané
- battements cardiaques irréguliers
- troubles hépatiques

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
- respiration sifflante soudaine, douleur thoracique, essoufflement ou difficultés respiratoires
- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres
- gonflement de la langue et de la gorge entraînant de grandes difficultés respiratoires
- angiœdème intestinal: gonflement de l'intestin se manifestant par des symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée

- réactions cutanées sévères, notamment éruption cutanée intense, urticaire, rougeur de la peau sur l'ensemble du corps, démangeaisons sévères, apparition de vésicules, desquamation et gonflement de la peau, inflammation des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ou autres réactions allergiques
- détresse respiratoire aiguë (les signes comprennent un essoufflement sévère, de la fièvre, une faiblesse et une confusion)
- crise cardiaque
- inflammation du pancréas pouvant entraîner une douleur abdominale et dorsale sévère accompagnée d'un très grand malaise
- faiblesse, bleus, fièvre et infections fréquentes
- raideur

Autres effets indésirables possibles :
Très fréquent (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :
- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
- somnolence
- palpitations (conscience de vos battements cardiaques)
- bouffées vasomotrices
- gonflement des chevilles (œdème)
- douleur abdominale
- gêne gastrique après un repas
- fatigue
- maux de tête
- besoin fréquent d'uriner
- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
- fréquence cardiaque rapide
- vertiges rotatoires
- troubles de la vision
- gêne gastrique
- douleurs thoraciques
- élévation des taux d'azote uréique, de créatinine et d'acide urique dans le sang
- taux élevé de calcium, de graisses ou de sodium dans le sang
- diminution du taux de potassium dans le sang
- mauvaise haleine
- diarrhées
- bouche sèche
- prise de poids
- perte d'appétit
- anomalies du goût
- douleurs dans le dos
- gonflements articulaires
- crampes/faiblesse/douleurs musculaires
- douleurs dans les membres
- incapacité à se tenir debout ou à marcher normalement

- faiblesse
- anomalies de la coordination
- sensations vertigineuses en passant en position debout ou après un effort
- manque d'énergie
- troubles du sommeil
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- neuropathie
- perte de conscience temporaire subite
- baisse de la tension artérielle en se levant
- toux
- essoufflement
- irritation de la gorge
- transpiration excessive
- démangeaisons
- gonflements, rougeur et douleur le long d'une veine
- rougissement de la peau
- tremblements
- changement de l'humeur
- anxiété
- dépression
- insomnie
- anomalies du goût
- évanouissements
- perte de la sensation de douleur
- troubles visuels
- baisse de la vision
- tintements dans les oreilles
- éternuements et écoulement nasal provoqués par une inflammation de la muqueuse du nez (rhinite)
- modifications du transit intestinal
- indigestion
- chute des cheveux
- démangeaisons cutanées
- changement de coloration de la peau
- difficultés pour uriner
- augmentation des envies d'uriner la nuit
- augmentation du nombre de mictions
- gêne ou augmentation des seins chez l'homme
- douleur
- malaise
- diminution du poids

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- sucre dans les urines
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- gêne abdominale
- constipation
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux, ou d'urines foncées (anémie hémolytique)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- plaques violettes sur la peau
- affections des reins
- confusion

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- diminution du nombre des globules blancs
- diminution des plaquettes sanguines pouvant entraîner une formation anormale d'hématomes ou des saignements fréquents (lésions des globules rouges)
- gonflement des gencives
- ballonnement abdominal (gastrite)
- inflammation du foie (hépatite)
- jaunissement de la peau (ictère)
- élévation des enzymes hépatiques pouvant avoir un effet sur certaines analyses médicales
- augmentation de la tension musculaire
- inflammation des vaisseaux sanguins, souvent accompagnée d'une éruption cutanée
- sensibilité à la lumière
- troubles associant une rigidité, des tremblements et/ou troubles du mouvement
- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique, dégradation anormale des globules rouges dans les vaisseaux sanguins ou dans une autre partie du corps)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (inflammation du pancréas)
- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, œdème pulmonaire, pneumonie)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- modification des tests sanguins pour la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang, faible taux de globules rouges
- taux de globules rouges anormal
- taux faible de certains types de globules blancs et de plaquettes
- augmentation du taux de créatinine dans le sang
- anomalies des tests hépatiques
- diminution importante du débit urinaire
- inflammation des vaisseaux sanguins
- faiblesse, hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique)
- baisse de la vision ou douleurs dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (épanchement choroïdien) ou de glaucome aigu à angle fermé)
- essoufflement
- diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale)
- maladie sévère de la peau provoquant une éruption cutanée, une rougeur cutanée, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (érythème polymorphe)
- spasmes musculaires
- fièvre (pyrexie)
- apparition de cloques sur la peau (signe de dermatite bulleuse)
- cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Copalia HCT

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas Copalia HCT si l'emballage est endommagé ou présente des signes de dégradation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contriburont à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Copalia HCT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Les substances actives de Copalia HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone (type A) ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose (type de substitution 2910 (3 mPa.s)) ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Les substances actives de Copalia HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone (type A) ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose (type de substitution 2910 (3 mPa.s)) ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171) ; l'oxyde de fer jaune (E172) ; l'oxyde de fer rouge (E172).

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Les substances actives de Copalia HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone (type A) ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose (type de substitution 2910 (3 mPa.s)) ; le macrogol 4000 ; le talc ; le dioxyde de titane (E171) ; l'oxyde de fer jaune (E172).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimés pelliculés
Les substances actives de Copalia HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 160 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone (type A) ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose (type de substitution 2910 (3 mPa.s)) ; le macrogol 4000 ; le talc ; l'oxyde de fer jaune (E172).

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimés pelliculés
Les substances actives de Copalia HCT sont l'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), le valsartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine), 320 mg de valsartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Les autres composants sont la cellulose microcristalline ; la crospovidone (type A) ; la silice colloïdale anhydre ; le stéarate de magnésium ; l'hypromellose (type de substitution 2910 (3 mPa.s)) ; le macrogol 4000 ; le talc ; l'oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Copalia HCT et contenu de l'emballage extérieur
Les comprimés pelliculés de Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg sont ovales et de couleur blanche, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VCL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Les comprimés pelliculés de Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg sont ovales et de couleur jaune clair, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VDL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Les comprimés pelliculés de Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg sont ovales et de couleur jaune, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VEL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Les comprimés pelliculés de Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg sont ovales et de couleur jaune-brun, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VHL » sur l'autre face. Taille approximative : 15 mm (longueur) x 5,9 mm (largeur).

Les comprimés pelliculés de Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg sont ovales et de couleur jaune-brun, portant l'inscription « NVR » sur une face et « VFL » sur l'autre face. Taille approximative : 19 mm (longueur) x 7,5 mm (largeur).

Copalia HCT est disponible en boîtes contenant 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés, en conditionnements multiples de 280 comprimés (comprenant 4 boîtes, contenant chacune 70 comprimés, ou 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés), et en conditionnement hospitalier contenant 56, 98 ou 280 comprimés en plaquettes unitaires perforées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

България
Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu