ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 25 mg de hidroclorotiazida.

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan, e 25 mg de hidroclorotiazida.

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos biconvexos, brancos, ovalóides, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VCL” na outra face. Tamanho aproximado: 15 mm (comprimento) x 5,9 mm (largura).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos biconvexos, amarelo-claro, ovalóides, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VDL” na outra face. Tamanho aproximado: 15 mm (comprimento) x 5,9 mm (largura).

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos biconvexos, amarelos, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VEL” na outra face. Tamanho aproximado: 15 mm (comprimento) x 5,9 mm (largura).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos biconvexos, amarelo-torrado, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VHL” na outra face. Tamanho aproximado: 15 mm (comprimento) x 5,9 mm (largura).

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos biconvexos amarelo-torrado, ovalóides, com bordos biselados, com gravação “NVR” numa face e “VFL” na outra face. Tamanho aproximado: 19 mm (comprimento) x 7,5 mm (largura).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida (HCT) utilizados quer através das três formulações em monoterapia quer através de uma formulação com associação dupla e uma formulação com um único componente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Copalia HCT é de um comprimido por dia, tomado de preferência de manhã.

Antes de mudar para Copalia HCT os doentes devem estar controlados com doses estabilizadas dos componentes tomados ao mesmo tempo. A dose de Copalia HCT deve ser baseada nas doses dos componentes individuais da associação no momento da mudança.

A dose máxima recomendada de Copalia HCT é 10 mg/320 mg/25 mg.

Populações especiais
Compromisso renal
Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Copalia HCT é contraindicado em doentes com anúria (ver secção 4.3) e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m^2) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Devido ao componente valsartan, Copalia HCT é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é de 80 mg de valsartan e portanto Copalia HCT não é adequado a este grupo de doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2). Não foram estabelecidas recomendações de dose de amlodipina em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Ao alterar a terapêutica em doentes hipertensos elegíveis (ver secção 4.1) com compromisso hepático, para Copalia HCT, deve ser utilizada a dose mais baixa disponível do componente amlodipina.

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária
A experiência com a utilização de Copalia HCT é limitada, particularmente com a dose máxima, em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária. Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo na dose máxima de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)
Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada. Ao alterar a terapêutica em doentes hipertensos idosos elegíveis (ver secção 4.1) para Copalia HCT, deve ser utilizada a dose mais baixa disponível do componente amlodipina.

População pediátrica
Não existe utilização relevante de Copalia HCT na população pediátrica (doentes com idade inferior a 18 anos) para a indicação de hipertensão essencial.

Modo de administração

Via oral.
Copalia HCT pode ser tomado com ou sem alimentos.
Os comprimidos devem ser tomados inteiros com um pouco de água, à mesma hora do dia, de preferência de manhã.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, a outros derivados de sulfonamida, a derivados de dihidropiridina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Compromisso hepático ligeiro a grave, cirrose biliar ou colestase.
- Compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m^2), anúria e doentes a fazer diálise.
- O uso concomitante de Copalia HCT com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m^2) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do infundíbulo do ventrículo esquerdo (por ex. cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e grau de estenose aórtica elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas.

Doentes com depleção do volume e/ou de sódio

Observou-se hipotensão acentuada, incluindo hipotensão ortostática, em 1,7% dos doentes tratados com a dose máxima de Copalia HCT (10 mg/320 mg/25 mg) comparativamente com 1,8% dos doentes tratados com valsartan/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), 0,4% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan (10 mg/320 mg), e 0,2% dos doentes tratados com hidroclorotiazida/amlodipina (25 mg/10 mg) num ensaio controlado em doentes com hipertensão não complicada moderada a grave.

Pode ocorrer hipotensão sintomática em doentes com depleção do volume e/ou de sódio, tais como aqueles tratados com doses elevadas de diuréticos, após o início do tratamento com Copalia HCT. Copalia HCT deverá ser apenas utilizado após a correção de qualquer depleção de sódio e/ou do volume pré-existente.

Se ocorrer hipotensão excessiva com Copalia HCT, o doente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, deve ser-lhe administrada uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma vez estabilizada a pressão arterial o tratamento pode ser continuado.

Alterações dos eletrólitos séricos

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida
No ensaio controlado com Copalia HCT, os efeitos antagónicos de valsartan 320 mg e hidroclorotiazida 25 mg sobre o potássio sérico quase se neutralizaram em muitos doentes. Noutros doentes, um dos efeitos pode ser dominante. Recomenda-se a monitorização periódica com intervalos regulares dos eletrólitos séricos para detetar eventuais desequilíbrios eletrolíticos.

Deve ser efetuada determinação periódica dos eletrólitos séricos e do potássio em particular em intervalos apropriados para deteção de possíveis desequilíbrios eletrólitos, especialmente em doentes com outros fatores de risco tais como diminuição da função renal, terapêutica com outros medicamentos ou história de desequilíbrios eletrolíticos.

Valsartan
Não é recomendada a utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Hidroclorotiazida
O tratamento com Copalia HCT deve apenas começar após correção de hipocaliemia e alguma hipomagnesemia coexistente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Copalia HCT deve ser descontinuado até correção estável do equilíbrio de potássio.

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Copalia HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de eletrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

Compromisso renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Copalia HCT é utilizado em doentes com compromisso renal recomenda-se monitorização periódica dos eletrólitos séricos (incluindo os níveis de potássio), creatinina e ácido úrico. Copalia HCT é contraindicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico de Copalia HCT em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (TFG $\geq$30 ml/min/1,73 m^2).

Estenose da artéria renal

Copalia HCT deve ser utilizado com precaução no tratamento de hipertensão em doentes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose de rim solitário dado que a ureia no sangue e a creatinina sérica podem aumentar nestes doentes.

Transplante renal

Até à data não existem dados de segurança sobre a utilização de Copalia HCT em doentes submetidos a um transplante renal recente.

Compromisso hepático

O valsartan é eliminado na sua maior parte inalterado através da bílis. A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com compromisso da função hepática; não foram determinadas recomendações de dose. Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é 80 mg de valsartan e portanto, Copalia HCT não é adequado neste grupo de doentes (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Angioedema

Foi notificado angioedema, incluindo edema da laringe e da glote, causando obstrução das vias aéreas e/ou edema da face, lábios, faringe e/ou língua em doentes tratados com valsartan. Alguns destes doentes apresentaram angioedema anteriormente com outros medicamentos, incluindo inibidores da ECA. Copalia HCT deve ser imediatamente interrompido em doentes que desenvolveram angioedema e não deve voltar a ser administrado.

Angioedema intestinal

Foi notificado angioedema intestinal em doentes tratados com antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo valsartan (ver secção 4.8). Estes doentes apresentaram dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia. Os sintomas resolveram-se após a descontinuação dos antagonistas dos recetores da angiotensinaII. Se for diagnosticado angioedema intestinal, valsartan deve ser descontinuado e iniciada monitorização apropriada até à resolução completa dos sintomas.

Insuficiência cardíaca e doença arterial coronária/pós-enfarte do miocárdio

Em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina podem ser esperadas alterações na função renal em indíviduos suscetíveis. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com inibidores da ECA e antagonistas dos recetores de angiotensina foi associado a oligúria e/ou urémia progressiva e (em casos raros) a insuficiência renal aguda e/ou morte. Foram notificados quadros semelhantes com valsartan. A avaliação de doentes com insuficiência cardíaca ou pós enfarte do miocárdio deve sempre incluir avaliação da função renal.

Num estudo de longa duração com amlodipina, controlado com placebo (PRAISE-2) em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquémica das classes III e IV da NYHA (New York Heart Association Classification), a amlodipina foi associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar da ausência de diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo.

Os bloqueadores de canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

Recomenda-se precaução em doentes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronária, sobretudo com a dose máxima de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, uma vez que os dados disponíveis com estas populações de doentes são limitados.

Estenose valvular aórtica e mitral

Tal como com todos os outros vasodilatadores, deve ter-se um cuidado especial em doentes com estenose da válvula mitral ou estenose significativa da válvula aórtica que não seja de grau elevado.

Gravidez

Os Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARAII) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com o antagonista da angiotensina II valsartan uma vez que o seu sistema renina-angiotensina se encontra afetado pela patologia primária. Assim, Copalia HCT não é recomendado nesta população.

Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistémico.

Outras alterações metabólicas

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou agentes hipoglicémicos orais.

Devido ao componente hidroclorotiazida, Copalia HCT é contraindicado em hiperuricemia sintomática. A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota em doentes suscetíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Copalia HCT é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Copalia HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efetuarem testes à função paratiroideia.

Fotossensibilidade

Foram notificados casos de reação de fotossensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotossensibilidade durante a terapêutica com Copalia HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reação idiossincrática resultando em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a uma semana após o início do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente.

O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer

descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

Gerais

Deve ter-se cuidado em doentes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a outros agentes antagonistas dos recetores da angiotensina II. As reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

Idosos (mais de 65 anos)

Recomenda-se precaução, incluindo monitorização mais frequente da pressão arterial, em doentes idosos, sobretudo na dose máxima de Copalia HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, dado que a informação disponível nesta população de doentes é limitada.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida. A atividade fotossensibilizadora da hidroclorotiazida pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com hidroclorotiazida devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de hidroclorotiazida também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, Copalia HCT deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com outros medicamentos com Copalia HCT. Assim, apenas se inclui nesta secção informação sobre interações com outros medicamentos conhecidas com as substâncias ativas individualmente.

No entanto, é importante ter em consideração que o Copalia HCT pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensores.

Utilização concomitante não recomendada

Copalia HCT componente individual	**Interações conhecidas com os seguintes agentes**	**Efeito da interação com outros medicamentos**
Valsartan e HCT	Lítio	Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo valsartan ou tiazidas. Dado que a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas, o risco de toxicidade por lítio pode ser presumivelmente potenciado com Copalia HCT. Assim, durante o uso concomitante é recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio.
Valsartan	Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio	Se um medicamento que afete os níveis de potássio for considerado necessário em associação ao valsartan é aconselhável a monitorização frequente dos níveis plasmáticos de potássio.
Amlodipina	Toranja ou sumo de toranja	A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

Requerida precaução com a utilização concomitante

Copalia HCT componente individual	**Interações conhecidas com os seguintes agentes**	**Efeito da interação com outros medicamentos**
Amlodipina	*Inibidores do CYP3A4* (i.e. cetoconazol, itraconazol, ritonavir)	A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.
	Indutores do CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [ex.	Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e

	carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, *Hypericum perforatum* [Hipericão])	deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).
	Sinvastatina	A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.
	Dantroleno (perfusão)	Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.
	Tacrolimo	Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo quando administrado concomitantemente com amlodipina. A fim de evitar toxicidade por parte do tacrolimo, a administração de amlodipina num doente tratado com tacrolimo requer a monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolimo e o ajuste posológico deste medicamento quando apropriado.
Valsartan e HCT	*Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não seletivos*	Os AINE podem atenuar o efeito antihipertensivo dos antagonistas da angiotensina II e da hidroclorotiazida quando administrados em simultâneo. Adicionalmente, a utilização concomitante de Copalia HCT e AINE pode levar a degradação da função renal e aumento do potássio sérico. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como a hidratação adequada do doente.
Valsartan	*Inibidores dos mediadores de transporte de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador do efluxo (ritonavir)*	Os resultados de um estudo *in vitro* com tecido de fígado humano indicam que o valsartan é um substrato do transportador de captação hepático OATP1B1 e do transportador do efluxo hepático MRP2. A administração concomitante de inibidores do transportador de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistémica ao valsartan.
HCT	*Álcool, barbitúricos ou narcóticos*	A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da atividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação direta) podem potenciar hipotensão ortostática.
	Amantadina	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reações adversas causadas pela amantadina.
	Fármacos anticolinérgicos e	A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex.

outros medicamentos que afetem a motilidade gástrica	atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.
Fármacos antidiabéticos (ex.: insulina e fármacos antidiabéticos orais) – *Metformina*	As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético oral. A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.
Bloqueadores beta e diazóxido	O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.
Ciclosporina	O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações tipo gota.
Fármacos citotóxicos	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.
Glicosidos digitálicos	Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocalemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.
Agentes iodados de contraste	Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser rehidratados antes da administração.
Resinas de troca de iões	A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dosagem de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interação.
Medicamentos que afetam o nível de potássio sérico	O efeito hipocalémico da hidroclorotiazida pode ser aumentado por administração concomitante de diuréticos caliuréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos. Se estes medicamentos forem prescritos juntamente com a associação amlodipina /valsartan /hidroclorotiazida, é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.
Medicamentos que afetam o nível sérico de sódio	O efeito hiponatrémico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.
Medicamentos que podem induzir torsades de pointes	Devido ao risco de hipocalemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir *torsades de pointes*, em

	particular antiarrítmicos Classe Ia e ClasseIII e alguns antipsicóticos.
Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecida, sulfimpirazona e alopurinol)	Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.
Metildopa	Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.
*Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (*ex. tubocurarina)	As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a ação dos derivados do curare.
Outros medicamentos antihipertensores	As tiazidas potenciam a ação antihipertensora de outros medicamentos antihipertensores (ex. guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, IECAs, antagonistas dos recetores da angiotensina II e inibidores diretos da renina.
*Aminas pressoras (*ex. noradrenalina, adrenalina)	A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.
Vitamina D e sais de cálcios	A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malígnas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

Bloqueio duplo do SRAA com ARA, inibidores da ECA ou aliscireno
Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Amlodipina
A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida. Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3). A administração durante a gravidez só é recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

Valsartan
A administração de Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARAII) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de ARAII é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a ARAII durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso de a exposição a ARAII ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Lactentes cujas mães estiveram expostas a ARAII devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Hidroclorotiazida
A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida
Não existem dados suficientes sobre a utilização de Copalia HCT em mulheres grávidas. Com base na informação disponível com os componentes, a utilização de Copalia HCT não é recomendada durante o primeiro trimestre e é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido. Não existe informação relativa à utilização de valsartan durante a amamentação. A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite.Não se recomenda o uso de Copalia HCT durante a amamentação. Se Copalia HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível. São preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos de fertilidade com Copalia HCT.

Valsartan
Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m^2 (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60-kg).

Amlodipina
Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doentes a tomar Copalia HCT e a conduzir ou a utilizar máquinas devem ter em conta que podem ocorrer tonturas ou fadiga ocasionalmente.

A amlodipina pode ter uma influência ligeira a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes em tratamento com Copalia HCT sentirem tonturas, dor de cabeça, fadiga ou náuseas a capacidade de reação pode estar comprometida.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança de Copalia HCT abaixo apresentado baseia-se nos ensaios clínicos realizados com Copalia HCT e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida.

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Copalia HCT foi avaliada na sua dose máxima de 10 mg/320 mg/25 mg num ensaio clínico controlado de curta duração (8 semanas) com 2.271 doentes, 582 dos quais receberam valsartan em associação com amlodipina e hidroclorotiazida. As reações adversas foram geralmente de natureza ligeira e transitória e apenas algumas vezes foi necessário interromper o tratamento. Neste ensaio clínico controlado com ativo, os motivos mais comuns que originaram a interrupção da terapêutica com Copalia HCT foram tonturas e hipotensão (0,7%).

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, não foram observadas reações adversas significativas, novas ou inesperadas com a terapêutica tripla comparativamente com os efeitos conhecidos dos componentes em monoterapia ou em associação dupla.

Num ensaio clínico controlado de 8-semanas, observaram-se alterações nos parâmetros laboratoriais com a associação de Copalia HCT insignificantes e consistentes com o mecanismo de ação farmacológico dos agentes em monoterapia. A presença de valsartan na associação tripla atenuou o efeito hipocaliémico da hidroclorotiazida.

Lista tabelada de reações adversas:

As seguintes reações adversas, apresentadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência, dizem respeito a Copalia HCT (amlodipina/valsartan/HCT) e amlodipina, valsartan e HCT individualmente.
Muito frequentes: ≥1/10; frequentes: ≥1/100, <1/10; pouco frequentes: ≥1/1.000, <1/100; raros: ≥1/10.000, <1/1.000; muito raros: <1/10.000, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	**Reações adversas**	**Frequência**			
		Copalia HCT	**Amlodipina**	**Valsartan**	**HCT**
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e	--	--	--	Desconhecidos

(incluindo quistos e pólipos)	carcinoma espinocelular)				
Doenças do sangue e do sistema linfático	Agranulocitose, insuficiência da medula óssea	--	--	--	Muito raros
	Hemoglobina e hematócrito diminuídos	--	--	Desconhecidos	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muito raros
	Leucopenia	--	Muito raros	--	Muito raros
	Neutropenia	--	--	Desconhecidos	--
	Trombocitopenia, por vezes com púrpura	--	Muito raros	Desconhecidos	Raros
	Anemia aplástica	--	--	--	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	--	Muito raros	Desconhecidos	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hipercalcemia	Pouco frequentes	--	--	Raros
	Hiperglicemia	--	Muito raros	--	Raros
	Hiperlipidemia	Pouco frequentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Alcalose hipoclorémica	--	--	--	Muito raros
	Hipocalemia	Frequentes	--	--	Muito frequentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frequentes
	Hiponatremia	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Deterioração do estado metabólico do diabético	--	--	--	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	--	Pouco frequentes	--	Raros
	Insónia/alterações do sono	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Alterações de humor	--	Pouco frequentes	--	
	Confusão	--	Raros	--	--
Doenças do sistema nervoso	Coordenação anormal	Pouco frequentes	--	--	--
	Tonturas	Frequentes	Frequentes	--	Raros
	Tontura postural, tontura de esforço	Pouco frequentes	--	--	--
	Disgeusia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Síndrome extrapiramidal	--	Desconhecidos	--	--
	Cefaleias	Frequentes	Frequentes	--	Raros

	Hipertonia	--	Muito raros	--	--
	Letargia	Pouco frequentes	--	--	--
	Parestesia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Neuropatia periférica, neuropatia	Pouco frequentes	Muito raros	--	--
	Sonolência	Pouco frequentes	Frequentes	--	--
	Síncope	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Tremor	--	Pouco frequentes	--	--
	Hipoestesia	--	Pouco frequentes	--	--
Afeções oculares	Glaucoma agudo do ângulo fechado	--	--	--	Desconhecidos
	Perda de visão	--	Pouco frequentes	--	--
	Alterações da visão	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Efusão coroidal	--	--	--	Desconhecidos
Afeções do ouvido e do labirinto	Acufenos	--	Pouco frequentes	--	--
	Vertigens	Pouco frequentes	--	Pouco frequentes	--
Cardiopatias	Palpitações	--	Frequentes	--	--
	Taquicardia	Pouco frequentes	--	--	--
	Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)	--	Muito raros	--	Raros
	Enfarte do miocárdio	--	Muito raros	--	--
Vasculopatias	Rubor	--	Frequentes	--	--
	Hipotensão	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Hipotensão ortostática	Pouco frequentes	--	--	Frequentes
	Flebite, tromboflebite	Pouco frequentes	--	--	--
	Vasculite	--	Muito raros	Desconhecidos	--
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Pouco frequentes	Muito raros	Pouco frequentes	--
	Dispneia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--

	Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)	--	--	--	Muito raros
	Dificuldade respiratória, edema pulmonar, pneumonite	--	--	--	Muito raros
	Rinite	--	Pouco frequentes	--	--
	Irritação da garganta	Pouco frequentes	--	--	--
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal, dor na zona superior do abdómen	Pouco frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
	Mau hálito	Pouco frequentes	--	--	--
	Alterações do trânsito intestinal	--	Pouco frequentes	--	--
	Obstipação	--	--	--	Raros
	Perda de apetite	--	--	--	Frequentes
	Diarreia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Raros
	Boca seca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Dispepsia	Frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Gastrite	--	Muito raros	--	--
	Hiperplasia gengival	--	Muito raros	--	--
	Náuseas	Pouco frequentes	Frequentes	--	Frequentes
	Pancreatite	--	Muito raros	--	Muito raros
	Vómitos	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes
	Angioedema intestinal	--	--	Muito raros	--
Afeções hepatobiliares	Prova da função hepática anormal, incluindo bilirrubinemia aumentada	--	Muito raros**	Desconhecidos	--
	Hepatite	--	Muito raros	--	--
	Colestase intrahepática, icterícia	--	Muito raros	--	Raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia	--	Pouco frequentes	--	
	Angioedema	--	Muito raros	Desconhecidos	--
	Dermatite bolhosa	--	--	Desconhecidos	--
	Reações do tipo lúpus eritematoso, reativação do lúpus eritematoso cutâneo	--	--	--	Muito raros
	Eritema multiforme	--	Muito raros	--	Desconhecidos

	Exantema	--	Pouco frequentes	--	--
	Hiperhidrose	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Reação de fotossensibilidade*	--	Muito raros	--	Raros
	Prurido	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
	Púrpura	--	Pouco frequentes	--	Raros
	Erupção cutânea	--	Pouco frequentes	Desconhecidos	Frequentes
	Descoloração da pele	--	Pouco frequentes	--	--
	Urticária e outras formas de erupção cutânea	--	Muito raros	--	Frequentes
	Vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica	--	Desconhecidos	--	Muito raros
	Dermatite exfoliativa	--	Muito raros	--	--
	Síndrome de Stevens-Johnson	--	Muito raros	--	--
	Edema de Quincke	--	Muito raros	--	--
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	--	Pouco frequentes	--	--
	Dor nas costas	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Edema das articulações	Pouco frequentes	--	--	--
	Espasmos musculares	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
	Fraqueza muscular	Pouco frequentes	--	--	--
	Mialgia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos	--
	Dor nas extremidades	Pouco frequentes	--	--	--
	Edema dos tornozelos	--	Frequentes	--	--
Doenças renais e urinárias	Creatininemia aumentada	Pouco frequentes	--	Desconhecidos	--
	Perturbações da micção		Pouco frequentes		
	Noctúria	--	Pouco frequentes	--	--
	Polaquiúria	Frequentes	Pouco frequentes		
	Disfunção renal	--	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência renal aguda	Pouco frequentes	--	--	Desconhecidos
	Insuficiência e compromisso renal	--	--	Desconhecidos	Raros
	Impotência	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Frequentes

Doenças dos órgãos genitais e da mama	Ginecomastia		Pouco frequentes	--	--
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Abasia, alterações na forma de andar	Pouco frequentes	--	--	--
	Astenia	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	Desconhecidos
	Desconforto, mal-estar	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Fadiga	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	--
	Dor no peito não cardíaca	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Edema	Frequentes	Frequentes	--	--
	Dor	--	Pouco frequentes	--	--
	Pirexia	--	--	--	Desconhecidos
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos lipídos		--		Muito frequentes
	Aumento da ureia plasmática	Pouco frequentes	--	--	--
	Aumento do ácido úrico	Pouco frequentes	--	--	
	Glicosúria				Raros
	Caliemia diminuída	Pouco frequentes	--	--	--
	Caliemia aumentada	--	--	Desconhecidos	--
	Aumento de peso	Pouco frequentes	Pouco frequentes	--	--
	Perda de peso	--	Pouco frequentes	--	--

* Ver secção 4.4 Fotossensibilidade
** Principalmente relacionado com colestase

Descrição de reações adversas selecionadas

Cancro da pele não-melanoma: com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre hidroclorotiazida e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não há experiência de sobredosagem com Copalia HCT. O principal sintoma de sobredosagem com valsartan é possivelmente hipotensão acentuada com tonturas. A sobredosagem com amlodipina pode

resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal com amlodipina.

Foi reportado com frequência rara edema pulmonar não cardiogénico como consequência de sobredosagem com amlodipina, que se pode manifestar com início retardado (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de reanimação precoces (incluindo sobrecarga de volume) podem ser fatores fundamentais para a manutenção da perfusão e do débito cardíaco.

Tratamento

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida
A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Copalia HCT requer suporte cardiovascular ativo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação dos membros inferiores, vigilância da volemia e do débito urinário. Um vasoconstritor pode auxiliar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja qualquer contraindicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Amlodipina
Se a ingestão é recente podem ser consideradas indução do vómito ou lavagem gástrica. A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina.
A amlodipina não pode ser eliminada por hemodiálise.

Valsartan
Valsartan não pode ser eliminado por hemodiálise.

Hidroclorotiazida
A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada a depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia provocadas por diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e ou arritmia acentuada associada ao uso concomitante de glicosidos digitálicos ou certos medicamentos antiarrítmicos.
Não foi determinada a extensão da eliminação da hidroclorotiazida através da hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II, outras associações código ATC: C09DX01.

Mecanismo de ação

Copalia HCT associa três compostos anti-hipertensivos com mecanismos de ação complementares para controlar a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: a amlodipina pertence à classe dos antagonistas do cálcio e o valsartan à classe de medicamentos dos antagonistas da angiotensina II e a hidroclorotiazida pertence à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo.

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Eficácia e segurança clínicas
Copalia HCT foi estudado num ensaio em dupla ocultação, controlado com ativo em doentes hipertensos. Um total de 2.271 doentes com hipertensão moderada a grave (valores basais médios de

pressão arterial sistólica/diastólica de 170/107 mmHg) foram tratados com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroclorotiazida 320 mg/25 mg, amlodipina/valsartan 10 mg/320 mg, ou hidroclorotiazida/amlodipina 25 mg/10 mg. No início do estudo os doentes receberam doses baixas dos seus tratamentos e foram titulados até ao tratamento completo até à semana 2.

Na semana 8, as reduções médias na pressão arterial sistólica/diastólica foram 39,7/24,7 mmHg com Copalia HCT, 32,0/19,7 mmHg com valsartan/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg com amlodipina/valsartan, e 31,5/19,5 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida. A terapêutica com a associação tripla foi estatisticamente superior a cada um dos tratamentos com as três associações duplas na redução da pressão arterial diastólica e sistólica. As reduções na pressão arterial sistólica/diastólica com Copalia HCT foram 7,6/5,0 mmHg maiores que com valsartan/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg maiores que com amlodipina/valsartan e 8,2/5,3 mmHg maiores que com amlodipina/hidroclorotiazida. O efeito completo na redução da pressão arterial foi atingido 2 semanas após estar na dose máxima de Copalia HCT. Uma proporção estatisticamente superior de doentes atingiu o controlo da pressão arterial (<140/90 mmHg) com Copalia HCT (71%) comparativamente com cada uma das três terapêuticas com associação dupla (45-54%) (p<0,0001).

Num subgrupo de 283 doentes para monitorização da pressão arterial em ambulatório, foram observadas reduções clinica e estatisticamente superiores na pressão arterial sistólica e diastólica durante 24-horas com a associação tripla comparativamente com valsartan/hidroclorotiazida, valsartan/amlodipina e hidroclorotiazida/amlodipina.

Amlodipina

Mecanismo de ação
O componente amlodipina de Copalia HCT inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante direto no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial.

Efeitos farmacodinâmicos
Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extracelulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e aumentos da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo, sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

Tais como com outros bloqueadores dos canais de cálcio, as determinações hemodinâmicas da função cardíaca em repouso e durante exercício (ou *pacing*) em doentes com função ventricular normal tratados com amlodipina demonstraram geralmente um pequeno aumento no indíce cardíaco, sem influência significativa na dP/dt ou na pressão ou volume ventricular esquerda diastólica. Em estudos hemodinâmicos, a amlodipina não foi associada a um efeito inotrópico negativo quando administrada no intervalo de doses terapêuticas a animais intactos ou a humanos, mesmo quando administrada simultaneamente com bloqueadores beta a humanos.

A amlodipina não altera a função nodal sinoauricular ou a condução auriculo-ventricular em animais intactos ou em humanos. Em estudos clínicos nos quais a amlodipina foi administrada em associação com bloqueadores beta a doentes com hipertensão ou angina, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros eletrocardiográficos.

A amlodipina foi estudada em doentes com angina vasospática e doença das artérias coronárias documentada angiograficamente.

Eficácia e segurança clínicas
Utilização em doentes com hipertensão
Um estudo de morbilidade-mortalidade, em dupla ocultação, aleatorizado, denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) foi realizado para comparar terapêuticas mais recentes: amlodipina 2,5-10 mg/por dia (antagonista dos canais do cálcio) ou lisinopril 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha com diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg por dia na hipertensão ligeira a moderada.

Um total de 33.357 doentes hipertensos com idade igual ou superior a 55 anos foram aleatorizados e acompanhados durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional de doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio anterior ou acidente vascular cerebral (>6 meses antes da inclusão) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol - lipoproteína de alta densidade <35 mg/dl ou <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), fumador atual (21,9%).

O objetivo primário foi um conjunto de doença coronária fatal ou enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no objetivo primário entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona: razão do risco (RR) 0,98; 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Entre os objetivos secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente de um objetivo cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo da amlodipina comparativamente com o grupo de clortalidona (10,2% *versus* 7,7%, RR 1,38; 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona RR 0,96; 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartan

Mecanismo de ação
O valsartan é um antagonista dos recetores da angiotensina II específico, potente e oralmente ativo. Atua de forma seletiva no subtipo de recetores AT_1, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II.

Eficácia e segurança clínicas
A administração de valsartan a doentes com hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afetar a frequência cardíaca.

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração de doses repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente obtida decorridas 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

Mecanismo de ação
O local de ação dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um recetor de elevada afinidade no córtex renal,como local de ligação principal para a ação diurética da tiazida e inibição do transporte de cloreto de sódio (NaCl) no túbulo contornado distal. O mecanismo de ação das tiazidas processa-se por inibição do cotransporte de

Na^+Cl^-, talvez competindo para o local de ligação do Cl^-, afetando assim os mecanismos de reabsorção dos electrolitos: diretamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e, indiretamente, pela redução do volume plasmático por esta ação diurética, com aumentos consequentes da atividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

Cancro da pele não-melanoma:
Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a hidroclorotiazida e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de hidroclorotiazida (≥50 000 mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (*odds ratio*) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à hidroclorotizida: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa amostragem longitudinal (risk-set sampling). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg hidroclorotiazida) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg hidroclorotiazida) (ver também secção 4.4).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Copalia HCT em todos os sub-grupos da população pediátrica em hipertensão essencial. (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Outros: Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ["*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*"] e VA NEPHRON-D ["*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*"]) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética (ver seção 4.4).

O estudo ALTITUDE ("*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos

adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linearidade

A amlodipina, o valsartan e a hidroclorotiazida exibem uma farmacocinética linear.

Amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Após administração oral de Copalia HCT a adultos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas de amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida é atingido em 6-8 horas, 3 horas, e 2 horas, respetivamente. A taxa e extensão da absorção da amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida em Copalia HCT são as mesmas verificadas após administração dos produtos individualmente.

Amlodipina

Absorção
Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

Distribuição
O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação se encontra ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação
A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos.

Eliminação
A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias. Na urina são excretados dez por cento da amlodipina original e 60% de metabolitos da amlodipina.

Valsartan

Absorção
Após a administração oral de valsartan isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de valsartan são alcançadas em 2-4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. Os alimentos reduzem a exposição (como determinado pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e as concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) em cerca de 50%, embora aproximadamente a partir das 8 horas após a administração, as concentrações plasmáticas de valsartan sejam semelhantes nos grupos pós-prandial e em jejum. Esta redução da AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa do efeito terapêutico e o valsartan pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição
O volume de distribuição do valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros, o que indica que o valsartan não se distribui extensivamente nos tecidos. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação
O valsartan não é transformado numa elevada extensão já que apenas 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inativo.

Eliminação
O valsartan apresenta uma cinética de degradação multiexponencial ($t_{½α}$ <1 h e $t_{½ß}$ aproximadamente igual a 9 h). O valsartan é excretado principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e na urina (cerca de 13% da dose), principalmente como composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração plasmática do valsartan é cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semivida do valsartan é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorção
A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição
O volume de distribuição aparente é 4-8 l/kg.A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 3 vezes o nível plasmático.

Biotransformação
A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado.

Eliminação
A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semivida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é miníma quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção ativa para o túbulo renal.

Populações especiais

Doentes pediátricos (idade inferior a 18 anos)
Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

Idosos (idade 65 anos ou superior)
O tempo até se atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em doentes jovens e idosos. Em doentes idosos, a depuração da amlodipina tem tendência a diminuir, provocando aumentos na área sob a curva (AUC) e semivida de eliminação. A AUC sistémica média do valsartan é 70% mais elevada nos idosos do que nos jovens, pelo que é necessária precaução quando se aumenta a dose.

A exposição sistémica ao valsartan é ligeiramente aumentada em idosos comparativamente com jovens, mas este facto não revelou ser clinicamente significativo.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Dado que os três componentes são igualmente bem tolerados por doentes jovens e idosos, recomendam-se as doses normais (ver secção 4.2).

Compromisso renal
A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal. Tal como esperado para um composto em que a depuração renal contribui para apenas 30% da depuração plasmática total, não foi observada qualquer correlação entre a função renal e a exposição sistémica ao valsartan.

Os doentes com insuficiência renal ligeira a moderada podem portanto tomar a dose inicial usual (ver secções 4.2 e 4.4).

Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes. Copalia HCT é contraindicado em doentes com compromisso renal grave, anúria ou em diálise (ver secção 4.3).

Compromisso hepático
A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com compromisso hepático é muito limitada. Os doentes com compromisso hepático apresentam uma reduzida depuração da amlodipina, com o consequente aumento de aproximadamente 40-60% na AUC. Em média, em doentes com doença hepática crónica ligeira a moderada, a exposição ao valsartan (determinada pelos valores da AUC) é o dobro da observada em voluntários saudáveis (emparelhados por idade, sexo e peso). Devido ao componente valsartan, Copalia HCT é contraindicado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Amlodipina/Valsartan/Hidroclorotiazida

Numa série de estudos de segurança pré-clínicos realizados em várias espécies animais com amlodipina, valsartan, hidroclorotiazida, valsartan/hidroclorotiazida, amlodipina/valsartan e amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida (Copalia HCT), não houve evidência de toxicidade sistémica ou dos órgãos-alvo que afetasse de forma adversa o desenvolvimento de Copalia HCT para utilização clínica no ser humano.

Foram efetuados ensaios de segurança pré-clínicos em ratos com duração até 13 semanas com amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida. A associação provocou uma esperada redução na quantidade de glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, e reticulocitos), aumento da ureia sérica, aumento da creatinina sérica, aumento do potássio sérico, hiperplasia justaglomerular (JG) no rim e erosão focal glandular no estômago em ratos. Todas estas alterações foram reversíveis após um período de recuperação de 4-semanas e foram considerados efeitos farmacológicos exacerbados.

Não foram efetuados testes de genotoxicidade ou carcinogenicidade com a associação amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida uma vez que não existem indícios de qualquer interação entre estas substâncias, há muito tempo no mercado. No entanto foram efetuados estudos de genotoxicidade e carcinogenecidade com, amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida individualmente com resultados negativos.

Amlodipina

Toxicologia reprodutiva
Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade
Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m^2). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermatídeos maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese
Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m^2) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

Valsartan

Os dados não clínicos não revelam riscos especiaisl para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m^2 (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócritos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (uremia levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m^2 (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em macacos saguís com doses comparáveis as alterações foram similares apesar de com maior gravidade, particularmente nos rins onde as alterações evoluíram para nefropatia incluindo aumento de ureia e creatinina no sangue.

Foram também verificadas em ambas as espécies hipertrofia das células renais justaglomerulares. Considerou-se que todas as alterações foram causadas pela ação farmacológica de valsartan, o qual produz uma hipotensão prolongada, particularmente nos macacos saguís. Para doses terapêuticas de valsartan no ser humano, a hipertrofia das células renais justaglomerulares parece não ter qualquer relevância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento
Hipromelose, substituição tipo 2910 (3 mPa.s)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 4000
Talco

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento
Hipromelose, substituição tipo 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Sílica, coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento
Hipromelose, substituição tipo 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talco
Dióxido de titânio(E171)
Óxido de ferro amarelo(E172)

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Sílica, coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento
Hipromelose, substituição tipo 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talco
Óxido de ferro amarelo(E172)

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Sílica, coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento
Hipromelose, substituição tipo 2910 (3 mPa.s)
Macrogol 4000
Talco
Óxido de ferro amarelo(E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC. Um blister contém 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.
Apresentações: 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.
Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 20 embalagens, cada uma com 14 comprimidos.

Blisters destacáveis de PVC/PVDC para dose unitária para uso hospitalar:
Apresentações: 56, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película
Embalagens múltiplas de 280 comprimidos, contendo 4 embalagens, cada uma com 70 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/09/575/001-012

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/09/575/013-024

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/09/575/025-036

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/09/575/037-048

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/09/575/049-060

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04 de novembro de 2009
Data da última renovação: 04 de julho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
280 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/001	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/002	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/003	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/004	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/005	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/006	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/007	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/008	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/009	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/010	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg valsartan e 12,5 mg hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.
70x1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/012	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/011	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 280 (4 embalagens de 70x1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/012	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/011	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
280 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/013	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/014	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/015	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/016	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/017	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/018	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/019	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/020	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/021	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/022	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.
70x1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/024	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/023	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla; 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos.
Embalagem múltipla: 280 (4 embalagens de 70x1) comprimidos revestidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/024	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/023	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
280 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/025	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/026	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/027	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/028	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/029	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/030	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/031	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/032	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/033	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/034	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.
70x1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/036	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/035	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 280 (4 embalagens de 70x1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/036	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/035	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
280 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/037	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/038	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/039	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/040	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/041	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/042	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/043	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/044	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/045	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/046	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.
70x1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/048	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/047	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos.
Embalagem múltipla: 280 (4 embalagens de 70x1) comprimidos revestidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/048	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/047	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
280 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/049	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/050	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/051	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/052	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/053	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/054	98 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/055	280 comprimidos revestidos por película
EU/1/09/575/056	56 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/057	98 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)
EU/1/09/575/058	280 x 1 comprimido revestido por película (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

14 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.
70x1 comprimidos revestidos por película. Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/060	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/059	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (dose unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película.
Embalagem múltipla: 280 (4 embalagens de 70x1) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/575/060	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 20 embalagens com 14 comprimidos)
EU/1/09/575/059	280 comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla, 4 embalagens com 70 comprimidos) (embalagem unitária)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
amlodipina/valsartan/hidroclorotiazida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Copalia HCT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Copalia HCT
3. Como tomar Copalia HCT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Copalia HCT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Copalia HCT e para que é utilizado

Os comprimidos de Copalia HCT contêm três substâncias chamadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Todas as substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.
- A amlodipina pertence a um grupo de substâncias chamadas “bloqueadores dos canais de cálcio”. A amlodipina impede o cálcio de se deslocar através das paredes dos vasos sanguíneos, o que impede que os vasos sanguíneos se estreitem.
- O valsartan pertence a um grupo de substâncias chamadas “antagonistas dos recetores da angiotensina-II”. A angiotensina II é produzida pelo organismo e provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. O valsartan funciona bloqueando o efeito da angiotensina II.
- A hidroclorotiazida pretence a um grupo de substâncias denominados “diuréticos tiazídicos”. A hidroclorotiazida aumenta o fluxo de urina, o que também reduz a pressão arterial.

Como consequência destes três mecanismos, os vasos sanguíneos relaxam e a pressão arterial sofre uma redução.

O Copalia HCT é utilizado no tratamento da pressão arterial elevada em doentes adultos cuja pressão arterial já está controlada tomando amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida e que podem beneficiar por tomar um comprimido contendo as três substâncias.

2. O que precisa de saber antes de tomar Copalia HCT

Não tome Copalia HCT
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é recomendado não tomar Copalia HCT no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem alergia (hipersensibilidade) à amlodipina ou a qualquer outro bloqueador dos canais de cálcio, valsartan, hidroclorotiazida, medicamentos derivados de sulfonamidas (medicamentos

utilizados para tratar infeções pulmonares ou urinárias), ou a qualquer outro componente de deste medicamento (indicados na secção 6)
Se pensa que pode ser alérgico, não tome Copalia HCT e fale com o seu médico.
- se tem doença de fígado, destruição dos pequenos ductos biliares no fígado (cirrose biliar) originando acumulação de bílis no fígado (colestase).
- se tem problemas **graves** nos rins ou se está a fazer diálise.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se os níveis de potássio ou sódio no sangue forem demasiado baixos apesar do tratamento para aumentar os níveis de potássio ou sódio no sangue.
- se o nível de cálcio no sangue for demasiado alto apesar do tratamento para diminuir o nível de cálcio no sangue.
- se tiver gota (cristais de ácido úrico nas articulações).
- se tiver pressão arterial baixa grave (hipotensão).
- se tem estreitamento da válvula aórtica (estenose aórtica) ou choque cardiogénico (uma doença em que o coração não consegue fornecer sangue suficiente ao organismo).
- se sofre de insuficiência cardíaca após enfarte do miocárdio.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a tomar um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si, não tome Copalia HCT e consulte o seu médico.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Copalia HCT
- se tiver níveis baixos de potássio ou magnésio no sangue (com ou sem sintomas tais como fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal).
- se tiver níveis baixos de sódio no sangue (com ou sem sintomas tais como cansaço, confusão, espasmos musculares, convulsões).
- se tiver níveis altos de cálcio no sangue (com ou sem sintomas tais como náuseas, vómitos, obstipação, dor de estômago, micção frequente, sede, fraqueza muscular e espasmos).
- se sofrer de doença renal, se foi submetido a transplante renal ou se foi informado que sofre de estreitamento da artéria renal.
- se sofrer de doença hepática.
- se sofrer ou tiver sofrido de insuficiência cardíaca ou doença das artérias coronárias, sobretudo se lhe tiver sido prescrito a dose máxima de Copalia HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- se teve enfarte do miocárdio. Siga cuidadosamente as instruções do seu médico sobre a dose inicial. O seu médico pode também verificar a sua função renal.
- se o seu médico lhe disse que tem um estreitamento das válvulas cardíacas (situação denominada “estenose aórtica ou mitral”) ou que a espessura do seu músculo cardíaco está aumentada de forma invulgar (situação denominada “cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva”).
- se sofrer de aldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas suprarrenais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Copalia HCT não é recomendado.
- se sofrer de uma doença denominada lúpus eritematoso sistémico (também chamado “lúpus” ou “SLE”).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se tiver reações na pele tais como erupção na pele após exposição solar.
- se tiver tido reações alérgicas com outros fármacos para redução da pressão arterial ou com diuréticos, particularmente se tiver alergias ou asma.
- se esteve doente (vómitos ou diarreia).
- se já sentiu inchaço, particularmente da face e da garganta, enquanto tomava outros medicamentos (incluindo inibidores da enzima de conversão da angiotensina). Se sentir estes sintomas pare de tomar Copalia HCT e contacte o seu médico imediatamente. Não deve voltar a tomar Copalia HCT.

– se sentir dor abdominal, náuseas, vómitos ou diarreia após tomar Copalia HCT. O seu médico decidirá sobre a continuação do tratamento. Não deixe de tomar Copalia HCT por iniciativa própria.
– se sentiu tonturas e/ou desmaio durante o tratamento com Copalia HCT, informe o seu médico imediatamente.
– se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a uma semana após ter tomado Copalia HCT. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.
– se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes
  - aliscireno.
– caso tenha tido cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar Copalia HCT.
– se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou líquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar Copalia HCT, procure assistência médica imediatamente.

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Copalia HCT”.

Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.

Crianças e adolescentes
Não é recomendado o uso de Copalia HCT em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Pessoas idosas (com 65 anos de idade ou mais)
Copalia HCT pode ser utilizado em pessoas com 65 anos de idade ou mais, nas mesmas doses dos outros adultos e do mesmo modo como já tomaram as três substâncias denominadas amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida. Doentes idosos, particularmente os que estão a tomar a dose máxima de Copalia HCT (10 mg/320 mg/25 mg), devem verificar a pressão arterial regularmente.

Outros medicamentos e Copalia HCT
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções. Em alguns casos, pode ter de interromper o tratamento com um dos medicamentos. Isto é especialmente importante se estiver a usar um dos medicamentos abaixo descritos:

<u>Não tome com:</u>
• lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão);
• medicamentos ou substâncias que aumentem o nível de potássio no sangue. Tais como suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina;
• inibidores da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Copalia HCT” e “Advertências e precauções”).

<u>Deve ser usado com precaução com:</u>
• álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos);

- amantadina (terapêutica antiparkinsónica, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus);
- fármacos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratamento de vários distúrbios tais como espasmos gastrointestinais, espasmos urinários na bexiga, asma, enjoo do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar de anestesia);
- medicamentos para tratamento de convulsões e medicamentos estabilizadores do humor utilizados no tratamento da epilepsia e na doença bipolar (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue);
- sinvastatina (um medicamento usado para controlar os níveis altos de colesterol);
- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, por exemplo: artrite reumatoide ou dermatite atópica);
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida;
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração);
- verapamilo, diltiazem (medicamentos do coração);
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos);
- medicamentos para o tratamento da diabetes (fármacos orais tais como metformina ou insulinas);
- medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol;
- medicamentos que podem aumentar os níveis de açúcar no sangue (beta-bloqueadores, diazoxida);
- medicamentos que podem induzir *"torsades de pointes"* (batimento cardíaco irregular), tais como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de coração) e alguns antipsicóticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos;
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como diuréticos, corticosteroides, laxantes, anfotericina ou penicilina G;
- medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como adrenalina ou noradrenalina;
- medicamentos usados para o VIH/SIDA (ex.: ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos usados para o tratamento de infeções fúngicas (ex.: cetoconazol, itraconazole);
- medicamentos usados para úlceras, úlcera esofágica e inflamação (carbenoxolona);
- medicamentos usados para alívio da dor ou inflamação, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2);
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações);
- nitroglicerina e outros nitratos, ou outras substâncias chamadas "vasodilatadores";
- outros medicamentos para tratamento da pressão arterial elevada, incluindo metildopa;
- rifampicina (utilizada, por exemplo para tratar a tuberculose), eritromicina, claritromicina (antibióticos);
- hipericão;
- dantroleno (perfusão para anomalias graves da temperatura corporal);
- tacrolimo (utilizado para controlar a resposta imunitária do seu corpo, permitindo-lhe aceitar o órgão transplantado);
- vitamina D e sais de cálcio.

Fale com o seu médico antes de beber bebidas alcoólicas. O álcool pode fazer com que a pressão arterial baixe demasiado e/ou pode aumentar o risco de ficar tonto ou desmaiar.

Copalia HCT com alimentos, bebidas e álcool
Toranjas ou sumo de toranja não devem ser consumidos por pessoas a quem foi prescrito Copalia HCT. Isto porque a toranja e o sumo de toranja podem levar a um aumento dos níveis no sangue da substância ativa amlodipina, que pode causar um aumento imprevisível no efeito de redução da

pressão arterial de Copalia HCT. Fale com o seu médico antes de beber álcool. O álcool pode fazer sua pressão arterial diminuir demasiado e/ou aumentar a possibilidade de tonturas ou desmaios.

Gravidez e amamentação
Gravidez
Deve **informar o seu médico** se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente irá aconselhá-la a interromper Copalia HCT antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Copalia HCT. Copalia HCT não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado quando tiver mais de 3 meses de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Aleitamento
Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Foi demonstrado que a amlodipina é excretada para o leite materno em pequenas quantidades. Copalia HCT não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Este medicamento pode provocar-lhe tonturas, sonolência, náuseas ou dor de cabeça. Se tiver estes sintomas, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

3. Como tomar Copalia HCT

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Isto contribuirá para obter os melhores resultados e diminuir o risco de efeitos indesejáveis.

A dose habitual de Copalia HCT é de **um comprimido** por dia.
- É aconselhável tomar o seu medicamento à mesma hora todos os dias, de preferência de manhã.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água.
- Pode tomar Copalia HCT com ou sem alimentos. Não tome Copalia HCT com toranja ou sumo de toranja.

Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá receitar uma dose mais elevada ou mais baixa.

Não exceda a dose prescrita.

Se tomar mais Copalia HCT do que deveria
Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos de Copalia HCT, fale com o seu médico imediatamente.Pode necessitar de cuidados médicos. O excesso de líquido pode acumular-se nos pulmões (edema pulmonar) provocando falta de ar que poderá desenvolver-se até 24-48 horas após a ingestão.

Caso se tenha esquecido de tomar Copalia HCT
Se se esqueceu de tomar este medicamento, tome-o assim que se lembrar e depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se for quase a hora da próxima dose deve simplesmente tomar o comprimido seguinte à hora habitual. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Copalia HCT
Interromper o tratamento com Copalia HCT pode agravar a sua doença. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Tome sempre este medicamento, mesmo que se esteja a sentir bem
Os doentes com hipertensão arterial muitas vezes não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos indesejáveis. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Como para qualquer associação contendo três substâncias ativas, os efeitos indesejáveis relacionados com cada componentes individual não podem ser excluídos. Os efeitos indesejáveis notificados com Copalia HCT ou uma das suas três substâncias ativas (amlodipina, valsartan e hidroclorotiazida) estão mencionadas abaixo e podem ocorrer com a utilização de Copalia HCT.

Alguns sintomas podem ser graves e requerem assistência médica imediata.
Consulte imediatamente um médico se sentir qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves após tomar este medicamento:
Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- tonturas
- pressão arterial baixa (sensação de desmaio, sensação de cabeça oca, perda súbita de consciência)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- redução significativa do débito urinário (redução da função renal),

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- hemorragias (sangramento) espontâneas
- batimento cardíaco irregular
- distúrbios hepáticos

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- dificuldade respiratória súbita, dor no peito, falta de ar ou dificuldade em respirar.
- inchaço das pálpebras, face ou lábios
- inchaço da língua e garganta, que pode provocar grandes dificuldades em respirar
- angioedema intestinal: um inchaço do intestino que apresenta sintomas como dor abdominal, náuseas, vómitos e diarreia
- reações graves na pele, incluindo erupção na pele intensa, urticária, vermelhidão da pele ao longo de todo o seu corpo, comichão intensa, bolhas, descamação e inchaço da pele, inflamação das membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) ou outras reações alérgicas
- ataque cardíaco
- insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão)
- inflamação do pâncreas que pode causar dor grave abdominal e nas costas acompanhada de sensação de mal estar
- fraqueza, nódoas negras, febre e infeções frequentes
- rigidez

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:
Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- nível baixo de potássio no sangue

- aumento da gordura no sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- sonolência
- palpitações (consciência do seu batimento cardíaco)
- rubor
- inchaço dos tornozelos (edema)
- dor abdominal
- mal-estar no estômago após a refeição
- cansaço
- dor de cabeça
- urinar com frequência
- nível elevado de ácido úrico no sangue
- nível baixo de magnésio no sangue
- nível baixo de sódio no sangue
- tonturas, desmaio
- diminuição do apetite
- naúseas e vómitos
- erupção na pele com comichão e outros tipos de erupção na pele
- incapacidade de atingir e manter a ereção

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- aumento do ritmo cardíaco
- sensação de andar à roda
- alterações da visão
- mal-estar de estômago
- dor no peito
- aumento da ureia plasmática, creatinina e ácido úrico no sangue
- nível elevado de cálcio, gordura ou sódio no sangue
- diminuição do potássio no sangue
- mau hálito
- diarreia
- boca seca
- aumento de peso
- perda de apetite
- alteração do paladar
- dor nas costas
- inchaço das articulações
- cãibras/fraqueza/dor muscular
- dor nas extremidades
- dificuldade em estar de pé ou andar normalmente
- fraqueza
- descoordenação
- tonturas ao estar de pé ou após o exercício
- falta de energia
- distúrbios do sono
- sensação de formigueiro ou dormência
- neuropatia
- perda súbita e temporária da consciência
- pressão arterial baixa ao estar de pé
- tosse
- falta de ar
- irritação da garganta
- transpiração aumentada

- comichão
- inchaço, vermelhidão e dor ao longo de uma veia
- vermelhidão da pele
- tremores
- alterações do humor
- ansiedade
- depressão
- insónias
- alterações do paladar
- desmaio
- diminuição da sensação de dor
- distúrbios da visão
- perda de visão
- zumbidos
- espirros/corrimento nasal provocado por uma inflamação no revestimento do nariz (rinite)
- alterações dos hábitos intestinais
- indigestão
- queda de cabelo
- comichão na pele
- descoloração da pele
- alterações na passagem da urina
- aumento da necessidade de urinar à noite
- aumento do número de vezes que urina
- desconforto ou aumento das mamas nos homens
- dor
- má disposição
- diminuição de peso

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- açúcar na urina
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos, ou urina de coloração escura (anemia hemolítica)
- aumento da sensibilidade da pele ao sol
- manchas arroxeadas na pele
- perturbações nos rins
- confusão

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- diminuição do número de células brancas do sangue
- diminuição do número de plaquetas no sangue o que pode resultar num aumento pouco comum de nódoas negras ou hemorragias (lesões nas células vermelhas do sangue)
- inchaço das gengivas
- inchaço abdominal (gastrite)
- inflamação do fígado (hepatite)
- amarelecimento da pele (icterícia)
- aumento das enzimas do fígado que poderão ter efeito sobre alguns exames médicos
- aumento da tensão muscular
- inflamação dos vasos sanguíneos geralmente com erupções na pele
- sensibilidade à luz

- disfunções que combinam rigidez, tremor e/ou alterações no movimento
- febre, dor de garganta ou aftas, infeções mais frequentes (ausência ou nível baixo de glóbulos brancos)
- pele pálida, cansaço, falta de ar, urina de cor escura (anemia hemolítica, descida anormal dos glóbulos vermelhos tanto nos vasos sanguíneos como em qualquer parte do corpo)
- confusão, cansaço, espasmos musculares e espasmos, respiração rápida (alcalose hipoclorémica)
- dor intensa na parte superior do estômago (inflamação do pâncreas)
- dificuldades em respirar com febre, tosse, sibilação, falta de ar (distúrbio respiratório, edema pulmonar, pneunomite)
- erupção facial, dor nas articulações, perturbações musculares, febre (lúpus eritematoso)
- inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas tais como erupção na pele, manchas vermelho-arroxeadas, febre (vasculite)
- distúrbios graves da pele provocando erupção na pele, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- alterações nas análises sanguíneas para a função renal, aumento do potássio no sangue, nível baixo de glóbulos vermelhos
- alterações do número dos glóbulos vermelhos
- nível baixo de um certo tipo de glóbulos brancos e de plaquetas
- aumento do nível de creatinina no sangue
- alterações nos resultados de análises ao fígado
- redução significativa do débito urinário
- inflamação dos vasos sanguíneos
- fraqueza, nódoas negras e infeções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou de glaucoma agudo de ângulo fechado)
- falta de ar
- diminuição grave do débito urinário (sinais possíveis de perturbações renais ou falência renal)
- doença grave de pele que provoca erupção na pele, pele vermelha, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (eritema multiforme)
- espasmos musculares
- febre (pirexia)
- formação de bolhas na pele (sinal de uma condição chamada dermatite bolhosa)
- cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma)

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Copalia HCT

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize Copalia HCT se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Copalia HCT

Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
As substâncias ativas de Copalia HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida. Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona (tipo A); sílica, coloidal anidra; estearato de magnésio; hipromelose (substituição tipo 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talco, dióxido de titânio(E171).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
As substâncias ativas de Copalia HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida. Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona (Tipo A); sílica, coloidal anidra; estearato de magnésio; hipromelose (substituição tipo 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talco, dióxido de titânio(E171), óxido de ferro amarelo(E172), óxido de ferro vermelho(E172).

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
As substâncias ativas de Copalia HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida. Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona (tipo A); sílica, coloidal anidra, estearato de magnésio, hipromelose (substituição tipo 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talco, dióxido de titânio(E171), óxido de ferro amarelo(E172).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
As substâncias ativas de Copalia HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida. Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona (tipo A); sílica, coloidal anidra, estearato de magnésio, hipromelose (substituição tipo 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talco, óxido de ferro amarelo(E172).

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
As substâncias ativas de Copalia HCT são amlodipina (como besilato de amlodipina), valsartan e hidroclorotiazida. Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina), 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Os outros componentes são celulose microcristalina; crospovidona (tipo A); sílica, coloidal anidra, estearato de magnésio, hipromelose (substituição tipo 2910 (3 mPa.s)), macrogol 4000, talco, óxido de ferro amarelo(E172).

Qual o aspeto de Copalia HCT e conteúdo da embalagem
Copalia HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são brancos, ovais com "NVR" numa face e "VCL" na outra face. Tamanho aproximado: 15 mm (comprimento) x 5,9 mm (largura).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são amarelo-claro, ovais com "NVR" numa face e "VDL" na outra face. Tamanho aproximado: 15 mm (comprimento) x 5,9 mm (largura).

Copalia HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são amarelos, ovais com "NVR" numa face e "VEL" na outra face. Tmanho aproximado: 15 mm (comprimento) x 5,9 mm (largura).

Copalia HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são amarelo-torrado, ovais com "NVR" numa face e "VHL" na outra face. Tamanho aproximado: 15 mm (comprimento) x 5,9 mm (largura).

Copalia HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são amarelo-torrado, ovais com "NVR" numa face e "VFL" na outra face. Tamanho aproximado: 19 mm (comprimento) x 7,5 mm (largura).

Copalia HCT está disponível em embalagens de 14, 28, 30, 56, 90, 98 or 280 comprimidos revestidos por película, em embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (contendo 4 embalagens, cada contendo 70 comprimidos, ou 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos), e em embalagens hospitalares contendo 56, 98 ou 280 comprimidos em *blisters* de dose destacável. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu