

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

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

Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate  
Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate  
Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate

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

### Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

### Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate

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

### Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

### Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, cu muchii rotunjite, de culoare galben închis, inscripționate „NVR” pe o față și „NV” pe cealaltă. Dimensiune aproximativă: diametru 8,20 mm.

### Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare galben închis, inscripționate „NVR” pe o față și „ECE” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 14,2 mm (lungime) x 5,7 mm (lățime).

### Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare galben deschis, inscripționate „NVR” pe o față și „UIC” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 14,2 mm (lungime) x 5,7 mm (lățime).

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Copalia este indicat pentru administrare la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină sau valsartan.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza recomandată de Copalia este de un comprimat pe zi.

Copalia 5 mg/80 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 80 mg.

Copalia 5 mg/160 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 5 mg sau valsartan 160 mg.

Copalia 10 mg/160 mg poate fi administrat pacienților a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat prin monoterapie cu amlodipină 10 mg sau valsartan 160 mg, sau cu Copalia 5 mg/160 mg.

Copalia poate fi administrat cu sau fără alimente.

Se recomandă ajustarea individuală a dozelor componentelor (și anume amlodipină și valsartan) înainte de alegerea combinației cu doză fixă. Poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația cu doză fixă când se consideră adecvat din punct de vedere clinic.

Pentru comoditate, pacienții cărora li se administrează valsartan și amlodipină în comprimate/capsule separate pot fi trecuți la tratamentul Copalia având componentele în aceleași doze.

### Insuficiență renală

Nu există date clinice disponibile la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor potasiului și ale creatininei în cazul insuficienței renale moderate.

### Insuficiență hepatică

Administrarea Copalia este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Se recomandă prudență la administrarea Copalia pacienților cu insuficiență hepatică sau cu tulburări biliare obstructive (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără coleastăză, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan. Nu au fost stabilite recomandări cu privire la dozele de amlodipină pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Când pacienții hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau Copalia, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

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

Este necesară prudență când se cresc dozele la pacienții vârstnici. Când pacienții vârstnici hipertensivi (vezi pct. 4.1) cu insuficiență hepatică trec la tratamentul cu amlodipină sau Copalia, trebuie utilizată cea mai mică doză disponibilă de amlodipină, respectiv a componentei amlodipină.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Copalia la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Orală.

Se recomandă administrarea Copalia cu apă.

### 4.3 Contraindicații

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

#### Sarcină

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

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

S-a observat o hipotensiune arterială pronunțată în cazul a 0,4% dintre pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații, care au fost tratați cu Copalia în cadrul studiilor placebo controlate. În cazul pacienților cu sistemul renină-angiotensină activat (cum sunt pacienții cu depleție lichidiană și/sau sodică cărora li se administrează doze mari de diuretice) cărora li se administrează inhibitori ai receptorilor angiotensinei, poate apare hipotensiunea arterială simptomatică. Se recomandă corectarea acestei stări înainte de administrarea Copalia sau o supraveghere medicală atentă la începutul tratamentului.

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

#### Hiperpotasemie

Utilizarea concomitentă cu suplimente cu potasiu, diuretice care rețin potasiu, substituenți minerali pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului (heparina, etc.) trebuie realizată cu prudență și monitorizarea frecventă a concentrațiilor potasiului.

#### Stenoza arterei renale

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

## Transplant renal

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

## Insuficiență hepatică

Valsartanul se elimină în general nemetabolizat prin bilă. Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Se recomandă prudență la administrarea Copalia la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu tulburări biliare obstructive.

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza maximă recomandată este de 80 mg valsartan.

## Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Copalia la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor potasiului și ale creatininei în cazul insuficienței renale moderate.

## Hiperaldosteronism primar

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

## Angioedem

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

## Insuficiență cardiacă/ post infarct miocardic

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

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

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

## Stenoză valvulară aortică și mitrală

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

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

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

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

Copalia nu a fost studiat la nici o altă populație de pacienți cu excepția pacienților cu hipertensiune.

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

### Interacțiuni frecvente ale acestei combinații

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile Copalia cu alte medicamente.

#### *A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente*

##### *Alte medicamente antihipertensive*

Medicamentele antihipertensive utilizate frecvent (de exemplu alfablocante, diuretice) și alte medicamente care pot determina reacții adverse hipotensive (de exemplu antidepressive triciclice, alfablocante utilizate în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată) pot crește efectul antihipertensiv al combinației.

#### Interacțiuni legate de amlodipină

##### *Administrare concomitentă nerecomandată*

##### *Grepfrut sau suc de grepfrut*

Nu este recomandată administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând potențarea efectelor de reducere a tensiunii arteriale.

#### *Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente*

##### *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

##### *Inductorii CYP3A4 (medicamente anticonvulsivante [cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă], rifampicină, Hypericum perforatum)*

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, *hypericum perforatum*).

### *Simvastatină*

Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

### *Dantrolen (perfuzie)*

La animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, sunt observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienți cu predispoziție pentru hipertermia malignă și la cei tratați pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

### *A se avea în vedere în cazul utilizării concomitente*

#### *Alte informații*

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

### Interacțiuni legate de valsartan

#### *Nu se recomandă utilizarea concomitentă*

##### *Litiu*

S-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv valsartan. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului în timpul administrării concomitente. Dacă se administrează și un diurectic, riscul apariției toxicității litiului poate continua să crească la administrarea Copalia.

*Diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți minerale pentru regim hiposodat care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește concentrația plasmatică a potasiului*  
În cazul în care se prescrie un medicament care afectează concentrația potasiului în asociere cu valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

#### *Se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente*

*Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi COX-2, acid acetilsalicilic (>3 g/zi), și AINS non-selective*

Când antagoniștii angiotensinei II se administrează concomitent cu AINS poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. Suplimentar, utilizarea concomitentă de antagoniști ai angiotensinei II și AINS poate determina creșterea riscului de afectare a funcției renale și creșterea concentrației plasmatice a potasiului. Astfel, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum și hidratarea adecvată a pacientului.

#### *Inhibitori ai transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau transportorului de eflux (ritonavir)*

Rezultatele unui studiu *in vitro* la țesutul hepatic uman au indicat faptul că valsartanul este un substrat al transportorului de captare hepatică OATP1B1 și al transportorului de eflux hepatic MRP2. Administrarea concomitentă a inhibitorilor transportorului de captare (rifampicină, ciclosporină) sau ai transportorului de eflux (ritonavir) pot crește expunerea sistemică la valsartan.

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

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

### *Alte substanțe*

În monoterapie cu valsartan nu s-au observat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamid.

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

### Sarcina

#### Amlodipină

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

#### Valsartan

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

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

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

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

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

### Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Nu există informații disponibile privind utilizarea Copalia în timpul alăptării, prin urmare, Copalia nu este recomandată și sunt de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.



## Fertilitatea

Nu există studii clinice privind fertilitatea la administrarea Copalia.

### Valsartan

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

### Amlodipină

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

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

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării Copalia a fost evaluată în cadrul a cinci studii clinice controlate incluzând 5175 pacienți, dintre care 2613 au primit valsartan în combinație cu amlodipină. Au fost identificate următoarele reacții adverse ca fiind cele mai frecvente sau cele mai semnificative sau severe: nazofaringită, gripă, hipersensibilitate, cefalee, sincopă, hipotensiune ortostatică, edem, edem cu godeu, edem facial, edem periferic, fatigabilitate, eritem facial, astenie și bufeuri.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost ordonate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Copalia	Amlodipină	Valsartan
Infecții și infestări	Nasofaringită	Frecvente	--	--
	Gripă	Frecvente	--	--
Tulburări hematologice și limfatice	Scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Leucopenie	--	Foarte rare	--
	Neutropenie	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Trombocitopenie, uneori cu purpură	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută

Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipercalcemie	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperglicemie	--	Foarte rare	--
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente	--	--
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	--	--
	Hipokaliemie	Frecvente	--	--
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente	--	--
Tulburări psihice	Depresie	--	Mai puțin frecvente	--
	Anxietate	Rare	--	--
	Insomnie/tulburări de somn	--	Mai puțin frecvente	--
	Schimbări de dispoziție	--	Mai puțin frecvente	--
	Confuzie	--	Rare	--
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de coordonare	Mai puțin frecvente	--	--
	Amețeală	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Amețeală posturală	Mai puțin frecvente	--	--
	Disgeuzie	--	Mai puțin frecvente	--
	Sindrom extrapiramidal	--	Cu frecvență necunoscută	--
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	--
	Hipertonie	--	Foarte rare	--
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Neuropatie periferică, neuropatie	--	Foarte rare	--
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Sincopă	--	Mai puțin frecvente	--
	Tremor	--	Mai puțin frecvente	--
	Hipoestezie	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări oculare	Tulburare vizuală	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Afectare vizuală	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Vertij	Mai puțin frecvente	--	Mai puțin frecvente

Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Sincopă	Rare	--	--
	Tahicardie	Mai puțin frecvente	--	--
	Aritmii (inclusiv bradicardia, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	--	Foarte rare	--
	Infarct miocardic	--	Foarte rare	--
Tulburări vasculare	Înroșire trecătoare a feței	--	Frecvente	--
	Hipotensiune arterială	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente	--	--
	Vasculită	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Dispnee	--	Mai puțin frecvente	--
	Durere faringolaringiană	Mai puțin frecvente	--	--
	Rinită	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal, durere în regiunea superioară a abdomenului	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificarea obiceiurilor intestinale	--	Mai puțin frecvente	--
	Constipație	Mai puțin frecvente	--	--
	Diaree	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Senzație de uscăciune a gurii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Dispepsie	--	Mai puțin frecvente	--
	Gastrită	--	Foarte rare	--
	Hiperplazie gingivală	--	Foarte rare	--
	Grețuri	Mai puțin frecvente	Frecvente	--
	Pancreatită	--	Foarte rare	--
	Vărsături	--	Mai puțin frecvente	--
Tulburări hepatobiliare	Valori anormale ale testelor hepatice, inclusiv creșterea nivelului bilirubinei plasmatice	--	Foarte rare*	Cu frecvență necunoscută
	Hepatită	--	Foarte rare	--
	Colestază intrahepatică, icter	--	Foarte rare	--

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	--	Mai puțin frecvente	--
	Angioedem	--	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Dermatită buloasă	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Eritem	Mai puțin frecvente	--	--
	Eritem multiform	--	Foarte rare	--
	Exantem	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Hiperhidroză	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Reacție de fotosensibilitate	--	Mai puțin frecvente	--
	Prurit	Rare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Purpură	--	Mai puțin frecvente	--
	Erupții cutanate tranzitorii	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Decolorare a pielii	--	Mai puțin frecvente	--
	Urticarie și alte forme de erupții cutanate tranzitorii	--	Foarte rare	--
	Dermatită exfoliativă	--	Foarte rare	--
	Sindrom Stevens-Johnson	--	Foarte rare	--
	Edem Quincke	--	Foarte rare	--
	Necroliză epidermică toxică	--	Cu frecvență necunoscută	--
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Dureri de spate	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Edem la nivelul articulațiilor	Mai puțin frecvente	--	--
	Spasme musculare	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Mialgie	--	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Edem la nivelul gleznei	--	Frecvente	--
	Senzație de greutate	Rare	--	--
Tulburări renale și ale căilor urinare	Creșterea valorilor creatininei plasmatice	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Tulburări de micțiune	--	Mai puțin frecvente	--
	Nicturie	--	Mai puțin frecvente	--
	Polachiurie	Rare	Mai puțin frecvente	--
	Poliurie	Rare	--	--
	Insuficiență renală și afectare a funcției renale	--	--	Cu frecvență necunoscută

Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Rare	--	--
	Disfuncție erectilă	--	Mai puțin frecvente	--
	Ginecomastie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	Mai puțin frecvente	--
	Disconfort, stare generală proastă	--	Mai puțin frecvente	--
	Oboseală	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem facial	Frecvente	--	--
	Înroșire trecătoare a feței, înroșire cu bufeuri	Frecvente	--	--
	Durere toracică non-cardiacă	--	Mai puțin frecvente	--
	Edem	Frecvente	Frecvente	--
	Edem periferic	Frecvente	--	--
	Durere	--	Mai puțin frecvente	--
	Edem prin apăsare	Frecvente	--	--
Investigații diagnostice	Scăderea concentrației plasmatică de potasiu	--	--	Cu frecvență necunoscută
	Creștere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--
	Scădere în greutate	--	Mai puțin frecvente	--

\* în principal corelate cu colestază

#### Informații suplimentare privind combinația

Edemul periferic, o cunoscută reacție adversă a amlodipinei, a fost în general observat cu o incidență mai mică la pacienții cărora li s-a administrat combinația amlodipină/valsartan decât la cei cărora li s-a administrat amlodipină în monoterapie. În studiile clinice dublu-oarbe, controlate, incidența edemului periferic în funcție de doză a fost după cum urmează:

% pacienților care au prezentat edem periferic		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
<b>Amlodipină (mg)</b>	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	Nu este cazul	Nu este cazul	9,0	9,5

Incidența medie a edemului periferic, simetric distribuită pentru toate dozele, a fost 5,1% pentru combinația amlodipină/valsartan.

## Informații suplimentare privind componentele individuale

Reacțiile adverse semnalate anterior pentru una dintre componentele individuale (amlodipină sau valsartan) pot constitui posibile reacții adverse și pentru Copalia, chiar dacă nu au fost observate în timpul studiilor clinice sau în perioada ulterioară punerii pe piață.

### Amlodipină

*Frecvente* Somnolență, amețeli, palpitații, dureri abdominale, greață, edem la nivelul gleznelor.  
*Mai puțin frecvente* Insomnie, tulburări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie, tremor, tulburări ale gustului, sincopă, hipoestezie, tulburări de vedere (inclusiv diplopie), tinitus, hipotensiune arterială, dispnee, rinită, vărsături, dispepsie, alopecie, purpură, modificări de culoare a tegumentului, hiperhidroză, prurit, exantem, mialgie, crampe musculare, durere, tulburări ale micțiunii, creștere a frecvenței micțiunilor, impotență, ginecomastie, dureri toracice, stare generală de rău, creștere în greutate, scădere în greutate.

*Rare* Confuzie.

*Foarte rare* Leucopenie, trombocitopenie, reacții alergice, hiperglicemie, hipertonie, neuropatie periferică, infarct miocardic, tulburări de ritm (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială), vasculită, pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală, hepatită, icter, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice\*, angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate.

*Cu frecvență necunoscută* Necroliză epidermică toxică

\* în principal corelate cu colestază

Au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

### Valsartan

*Cu frecvență necunoscută* Scăderea valorii hemoglobinei, scăderea valorii hematocritului, neutropenie, trombocitopenie, creșterea valorii kaliemiei, creșterea valorilor indicatorilor funcției hepatice, inclusiv creșterea valorii bilirubinei serice, insuficiență și disfuncție renală, creșterea valorii creatininei serice, angioedem, mialgie, vasculită, hipersensibilitate, inclusiv boală serică.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

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

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

## Tratament

Dacă ingerarea a avut loc recent se poate lua în considerare inducerea vărsăturilor sau spălăturile gastrice. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat la voluntarii sănătoși imediat după sau până la două ore de la ingerarea amlodipinei reduce semnificativ absorbția de amlodipină.

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

Este puțin probabil ca valsartanul și amlodipina să fie eliminate prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină; antagoniști ai angiotensinei II, combinații; antagoniști ai angiotensinei II și blocanți ai canalelor de calciu, codul ATC: C09DB01

Copalia asociază doi compuși antihipertensivi cu mecanisme complementare, pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune esențială: amlodipina aparține clasei de antagoniști ai calciului, iar valsartanul clasei de antagoniști ai angiotensinei II. Asocierea acestor substanțe are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială mai mult decât oricare dintre componente în mod individual.

### Amlodipină/Valsartan

Combinația de amlodipină și valsartan produce o scădere aditivă a tensiunii arteriale, în funcție de doză, în cadrul intervalului său terapeutic de dozare. Efectul antihipertensiv al unei singure doze de combinație s-a menținut timp de 24 ore.

### Studii placebo-controlate

Peste 1400 pacienți hipertensivi au fost tratați cu Copalia o dată pe zi în cadrul a două studii placebo controlate. Au fost recrutați adulți cu hipertensiune esențială ușoară până la moderată, fără complicații (presiunea sanguină diastolică medie măsurată când pacientul este așezat  $\geq 95$  și  $< 110$  mmHg). Au fost excluși pacienții cu risc cardiovascular crescut - insuficiență cardiacă, diabet zaharat de tip 1 și de tip 2 slab controlat și cu antecedente de infarct miocardic sau accident cerebral în decursul unui an.

### Studii controlate activ, la pacienți care nu au raspuns la monoterapie

Un studiu desfășurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, pe grupuri paralele a evidențiat normalizarea tensiunii arteriale (presiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este așezat  $< 90$  mmHg la finalul studiului) la pacienții a căror afecțiune nu a fost controlată în mod adecvat cu valsartan 160 mg, la 75% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg și la 62% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 5 mg/160 mg, comparativ cu 53% dintre subiecții care au fost tratați doar cu valsartan 160 mg. Adăugarea amlodipinei 10 mg și 5 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a presiunii arteriale sistolice/diastolice cu 6,0/4,8 mmHg și respectiv 3,9/2,9 mmHg, în comparație cu pacienții care au fost tratați doar cu valsartan 160 mg.

Un studiu desfășurat în mai multe centre, randomizat, dublu orb, controlat activ, pe grupuri paralele a evidențiat normalizarea tensiunii arteriale (presiunea arterială diastolică măsurată când pacientul este așezat <90 mmHg la finalul studiului) la pacienții a căror afecțiune nu a fost controlată în mod adecvat cu amlodipină 10 mg, la 78% dintre subiecții tratați cu amlodipină/valsartan 10 mg/160 mg, comparativ cu 67% dintre subiecții care au fost tratați doar cu amlodipină 10 mg. Adăugarea valsartanului 160 mg a avut ca rezultat o scădere mai accentuată a presiunii arteriale sistolice/diastolice cu 2,9/2,1 mmHg comparativ cu pacienții care au fost tratați doar cu amlodipină 10 mg.

De asemenea, Copalia a fost studiat în cadrul unui studiu controlat activ la 130 pacienți hipertensivi cu presiune arterială diastolică medie în poziția așezat  $\geq 110$  mmHg și  $< 120$  mmHg. În cadrul acestui studiu (valoarea inițială a tensiunii arteriale 171/113 mmHg), tratamentul cu Copalia de 5 mg/160 mg crescut la 10 mg/160 mg a redus tensiunea arterială măsurată când pacientul este așezat cu 36/29 mmHg, comparativ cu 32/28 mmHg, rezultatul unui tratament cu lisinopril/hidroclorotiazidă 10 mg/12,5 mg crescut la 20 mg/12,5 mg.

În cadrul extensiilor pe termen lung a două studii, efectul Copalia s-a menținut timp de peste un an. Întreruperea bruscă a tratamentului cu Copalia nu a fost asociată cu o creștere rapidă a tensiunii arteriale.

Vârsta, sexul, rasa sau indicele de masă corporală ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) nu au influențat răspunsul la tratamentul cu Copalia.

Copalia nu a fost studiat la nicio altă populație de pacienți cu excepția pacienților cu hipertensiune arterială. Valsartanul a fost studiat la pacienți post infarct miocardic și cu insuficiență cardiacă. Amlodipina a fost studiată la pacienți cu angină stabilă cronică, cu angină vasospastică și cu afecțiuni ale arterelor coronare documentate angiografic.

### Amlodipină

Amlodipina din Copalia inhibă pătrunderea transmembranară a ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace sau vasculare. Mecanismul de acțiune antihipertensiv al amlodipinei se datorează unui efect direct de relaxare a musculaturii vasculare netede producând reducerea rezistenței vasculare periferice și scăderea tensiunii arteriale. Datele experimentale sugerează că amlodipina se leagă atât de situsurile dihidropirineice cât și cele non-dihidropirineice. Funcția contractilă a miocardului și musculaturii vasculare netede depinde de deplasarea ionilor extracelulari de calciu în interiorul acestor celule, prin canale ionice specifice.

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

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

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

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



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

#### Utilizarea la pacienți cu hipertensiune arterială

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

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

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

#### Valsartan

Valsartanul este un antagonist puternic, specific receptorilor de angiotensină II, activ după administrare orală. Acesta acționează selectiv asupra receptorilor de subtip AT<sub>1</sub>, care sunt responsabili pentru efectele cunoscute ale angiotensinei II. Concentrațiile plasmatice crescute de angiotensină II, ca urmare a blocării de către valsartan a receptorilor AT<sub>1</sub>, pot stimula receptorii de subtip AT<sub>2</sub> care tind să contrabalanseze efectul receptorilor AT<sub>1</sub>. Valsartanul nu a demonstrat o activitate agonistă parțială la nivelul receptorilor AT<sub>1</sub> și are o afinitate mult mai mare (de aproximativ 20000 ori) pentru receptorul AT<sub>1</sub> decât pentru receptorul AT<sub>2</sub>.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută și sub denumirea de kininază II, care transformă angiotensina I în angiotensină II și degradează bradikina. Având în vedere că nu s-a constatat existența unor efecte asupra ECA și nici a potențării bradikininei sau a substanței P, este improbabilă asocierea antagoniștilor angiotensinei II cu tusea. În cadrul studiilor clinice în care valsartanul a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei neproductive a fost semnificativ mai scăzută ( $p < 0,05$ ) la pacienții tratați cu valsartan decât la cei tratați cu inhibitor ECA (2,6% comparativ cu respectiv 7,9%). În cadrul unui studiu clinic la pacienții cu antecedente de tuse neproductivă în timpul tratamentului cu inhibitori ECA, 19,5% dintre subiecții studiului care au fost tratați cu valsartan și 19,0% dintre cei care fost tratați cu un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre cei tratați cu un inhibitor ECA ( $p < 0,05$ ). Valsartanul nu se leagă de sau nu blochează alți receptori hormonal sau alte canale de ioni cunoscute ca fiind importante pentru reglarea activității cardiovasculare.

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

La majoritatea pacienților declanșarea acțiunii antihipertensive are loc la 2 ore după administrarea unei singure doze orale, iar scăderea maximă a tensiunii arteriale se obține în 4-6 ore. Efectul antihipertensiv durează peste 24 ore după administrare. În timpul administrării repetate, scăderea maximă a tensiunii arteriale, pentru orice priză, se atinge în general după 2-4 săptămâni și se menține în timpul tratamentului de lungă durată. Întreruperea bruscă a tratamentului cu valsartan nu a fost asociată cu hipertensiune arterială de rebound sau cu alte evenimente clinice adverse.

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Liniaritate

Amlodipina și valsartanul prezintă o farmacocinetică lineară.

### Amlodipină/Valsartan

După administrarea orală de Copalia, concentrațiile plasmatiche maxime ale valsartanului și amlodipinei se ating după 3 și respectiv 6-8 ore. Viteza și gradul de absorbție al Copalia sunt echivalente cu biodisponibilitatea valsartanului și amlodipinei când sunt administrate sub formă de comprimate individuale.

## Amlodipina

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

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

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

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

## Valsartan

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

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

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

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

## Populații speciale

### Copii și adolescenți (sub 18 ani)

Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind administrarea la copii și adolescenți.

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

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

### Insuficiență renală

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

### Insuficiență hepatică

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

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Amlodipină/Valsartan

Reacțiile adverse observate în cadrul studiilor la animale, cu o posibilă relevanță din punct de vedere clinic, sunt următoarele:

S-au observat simptome histopatologice de inflamare a stomacului glandular la șobolanii masculi expuși la aproximativ 1,9 (valsartan) și 2,6 (amlodipină) ori dozele clinice pentru valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. În cazul unor expuneri mai mari au apărut ulceratii și eroziuni ale mucoasei de la nivelul stomacului atât la femele cât și la masculi. S-au observat modificări similare și la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la 8,5-11,0 ori doza clinică pentru valsartan 160 mg).

S-a constatat o creștere a incidenței și o agravare a bazofiliiei/hialinizării tubulare renale, a dilatării și desprinderii, precum și a inflamării limfocitare interstițiale și a hipertrofiei arteriolare mediale, la expuneri de 8-13 (valsartan) și 7-8 (amlodipină) ori dozele clinice pentru valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. S-au observat modificări similare și la grupul tratat cu valsartan în monoterapie (expunere la 8,5-11,0 ori doza clinică pentru valsartan 160 mg).

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală la șobolan, s-a observat creșterea incidenței ureterelor dilatate, a malformațiilor sternului și ale falangelor de la membrele anterioare neosificate în cazul expunerii la aproximativ 12 (valsartan) și 10 (amlodipine) ori dozele clinice pentru valsartan 160 mg și amlodipină 10 mg. De asemenea, s-au observat uretere dilatate și la grupul tratat doar cu valsartan în monoterapie (expunere la 12 ori doza clinică pentru valsartan 160 mg). În cadrul acestui studiu s-au observat doar simptome minore de toxicitate maternă (reducere moderată a greutateii corporale). Doza fără efect toxic observabil asupra dezvoltării s-a observat la o expunere de 3 (valsartan) și 4 (amlodipină) ori mai mare decât expunerea clinică (pe baza ASC).

La compușii individuali nu s-au identificat semne de mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

### Amlodipină

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

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

### Afectarea fertilității

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

### Carcinogenitate, mutagenitate

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

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

\*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

### Valsartan

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

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

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate

##### Nucleu

Celuloză microcristalină  
Crospovidonă (tip A)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

##### Film

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa.s)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Macrogol 4000  
Talc

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

##### Nucleu

Celuloză microcristalină  
Crospovidonă (tip A)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

##### Film

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa.s)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Macrogol 4000  
Talc

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

##### Nucleu

Celuloză microcristalină  
Crospovidonă (tip A)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

##### Film

Hipromeloză, tip substituție 2910 (3 mPa.s)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Macrogol 4000  
Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

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

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

Mărimi de ambalaj: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate filmate și ambalaje colective conținând 280 (4x70 sau 20x14) comprimate filmate.

Blistere perforate din PVC/PVDC pentru eliberarea unei unități dozate. Un blister conține 7, 10 sau 14 comprimate filmate.

Mărimi de ambalaj: 56, 98 sau 280 comprimate filmate.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

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

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

Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate

EU/1/06/372/001  
EU/1/06/372/002  
EU/1/06/372/003  
EU/1/06/372/004  
EU/1/06/372/005  
EU/1/06/372/006  
EU/1/06/372/007  
EU/1/06/372/008  
EU/1/06/372/025  
EU/1/06/372/026  
EU/1/06/372/027  
EU/1/06/372/034  
EU/1/06/372/037

Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate

EU/1/06/372/009  
EU/1/06/372/010  
EU/1/06/372/011  
EU/1/06/372/012  
EU/1/06/372/013  
EU/1/06/372/014  
EU/1/06/372/015  
EU/1/06/372/016  
EU/1/06/372/028  
EU/1/06/372/029  
EU/1/06/372/030  
EU/1/06/372/035  
EU/1/06/372/038

Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate

EU/1/06/372/017  
EU/1/06/372/018  
EU/1/06/372/019  
EU/1/06/372/020  
EU/1/06/372/021  
EU/1/06/372/022  
EU/1/06/372/023  
EU/1/06/372/024  
EU/1/06/372/031  
EU/1/06/372/032  
EU/1/06/372/033  
EU/1/06/372/036  
EU/1/06/372/039

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

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 noiembrie 2011

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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



## **ANEXA II**

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

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

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

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

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

**B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

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

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

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

Nu este cazul.

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

## **A. ETICHETAREA**

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate filmate  
14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
280 comprimate filmate  
56x1 comprimat filmat (unitate dozată)  
98x1 comprimat filmat (unitate dozată)  
280x1 comprimat filmat (unitate dozată)

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

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

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

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

EU/1/06/372/001	7 comprimate filmate
EU/1/06/372/002	14 comprimate filmate
EU/1/06/372/003	28 comprimate filmate
EU/1/06/372/004	30 comprimate filmate
EU/1/06/372/005	56 comprimate filmate
EU/1/06/372/006	90 comprimate filmate
EU/1/06/372/007	98 comprimate filmate
EU/1/06/372/008	280 comprimate filmate
EU/1/06/372/025	56x1 comprimate filmate (unitate pe doza)
EU/1/06/372/026	98x1 comprimate filmate (unitate pe doza)
EU/1/06/372/027	280x1 comprimate filmate (unitate pe doza)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 5 mg/80 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

70 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. Nu se comercializează separat.  
14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. Nu se comercializează separat.

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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



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

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

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

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

EU/1/06/372/034	280 comprimate filmate (4x70)
EU/1/06/372/037	280 comprimate filmate (20x14)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 5 mg/80 mg

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

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

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 280 (4 cutii, fiecare conținând 70) comprimate filmate  
Ambalaj colectiv: 280 (20 cutii, fiecare conținând 14) comprimate filmate

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

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

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

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

EU/1/06/372/034      280 comprimate filmate (4x70)  
EU/1/06/372/037      280 comprimate filmate (20x14)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 5 mg/80 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate filmate  
14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
280 comprimate filmate  
56x1 comprimat filmat (unitate dozată)  
98x1 comprimat filmat (unitate dozată)  
280x1 comprimat filmat (unitate dozată)

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

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

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

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

EU/1/06/372/009	7 comprimate filmate
EU/1/06/372/010	14 comprimate filmate
EU/1/06/372/011	28 comprimate filmate
EU/1/06/372/012	30 comprimate filmate
EU/1/06/372/013	56 comprimate filmate
EU/1/06/372/014	90 comprimate filmate
EU/1/06/372/015	98 comprimate filmate
EU/1/06/372/016	280 comprimate filmate
EU/1/06/372/028	56x1 comprimate filmate (unitate pe doza)
EU/1/06/372/029	98x1 comprimate filmate (unitate pe doza)
EU/1/06/372/030	280x1 comprimate filmate (unitate pe doza)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 5 mg/160 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

70 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. Nu se comercializează separat.  
14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. Nu se comercializează separat.

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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



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

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

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

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

EU/1/06/372/035	280 comprimate filmate (4x70)
EU/1/06/372/038	280 comprimate filmate (20x14)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 5 mg/160 mg

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

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

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 280 (4 cutii, fiecare conținând 70) comprimate filmate  
Ambalaj colectiv: 280 (20 cutii, fiecare conținând 14) comprimate filmate

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

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

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

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

EU/1/06/372/035      280 comprimate filmate (4x70)  
EU/1/06/372/038      280 comprimate filmate (20x14)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 5 mg/160 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

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

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

Comprimat filmat

7 comprimate filmate  
14 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
56 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
98 comprimate filmate  
280 comprimate filmate  
56x1 comprimat filmat (unitate dozată)  
98x1 comprimat filmat (unitate dozată)  
280x1 comprimat filmat (unitate dozată)

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

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

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

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

EU/1/06/372/017	7 comprimate filmate
EU/1/06/372/018	14 comprimate filmate
EU/1/06/372/019	28 comprimate filmate
EU/1/06/372/020	30 comprimate filmate
EU/1/06/372/021	56 comprimate filmate
EU/1/06/372/022	90 comprimate filmate
EU/1/06/372/023	98 comprimate filmate
EU/1/06/372/024	280 comprimate filmate
EU/1/06/372/031	56x1 comprimate filmate (unitate pe doza)
EU/1/06/372/032	98x1 comprimate filmate (unitate pe doza)
EU/1/06/372/033	280x1 comprimate filmate (unitate pe doza)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 10 mg/160 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

70 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. Nu se comercializează separat.  
14 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv. Nu se comercializează separat.

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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



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

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

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

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

EU/1/06/372/036	280 comprimate filmate (4x70)
EU/1/06/372/039	280 comprimate filmate (20x14)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 10 mg/160 mg

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

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

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj colectiv: 280 (4 cutii, fiecare conținând 70) comprimate filmate  
Ambalaj colectiv: 280 (20 cutii, fiecare conținând 14) comprimate filmate

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

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

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

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

EU/1/06/372/036 280 comprimate filmate (4x70)  
EU/1/06/372/039 280 comprimate filmate (20x14)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Copalia 10 mg/160 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC  
SN  
NN

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

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate  
amlodipină/valsartan

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate**  
**Copalia 5 mg/160 mg comprimate filmate**  
**Copalia 10 mg/160 mg comprimate filmate**  
amlodipină/valsartan

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

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

### **Ce găsiți în acest prospect**

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

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

Copalia comprimate conține două substanțe numite amlodipină și valsartan. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute.

- Amlodipina aparține unui grup de substanțe numite „blocanți ai canalelor de calciu”. Amlodipina împiedică pătrunderea calciului în pereții vaselor de sânge ceea ce previne îngustarea acestora.
- Valsartanul aparține unui grup de substanțe numite „antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II”. Angiotensina II este produsă de corp și determină îngustarea vaselor de sânge provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Valsartanul acționează prin blocarea efectului angiotensinei II.

Acest lucru înseamnă că ambele substanțe ajută la împiedicarea îngustării vaselor de sânge. Ca rezultat vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

Copalia este utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale crescute la adulții a căror tensiune arterială nu este controlată suficient, în mod individual, nici cu amlodipina nici cu valsartan.

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

### **Nu utilizați Copalia**

- dacă sunteți alergic la amlodipină sau la oricare alt blocant al canalelor de calciu. Acest lucru poate implica mâncărimi, înroșire a pielii sau dificultate la respirație.
- dacă sunteți alergic la valsartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă dumneavoastră credeți că este posibil să fiți alergic, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Copalia.
- dacă aveți boli de ficat grave sau probleme cu bila, cum sunt ciroza biliară sau colestaza.
- dacă sunteți gravidă în mai mult de 3 luni. (De asemenea, este de preferat să se evite utilizarea Copalia și în primele luni de sarcină, vezi pct. Sarcina).
- dacă aveți tensiune arterială mică severă (hipotensiune arterială).
- dacă prezentați îngustare a valvei aortice (stenoză aortică) sau aveți șoc cardiogenic (o afecțiune în care inima nu poate furniza suficient sânge în organism).
- dacă aveți insuficiență cardiacă după un infarct miocardic.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

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

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Copalia, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă ați fost bolnav(ă) (vărsături sau diaree).
- dacă aveți boli de ficat sau de rinichi.
- dacă ați suferit un transplant de rinichi sau dacă vi s-a spus că aveți arterele renale îngustate.
- dacă aveți o afecțiune care influențează glandele renale denumită „hiperaldosteronism primar”.
- dacă aveți insuficiență cardiacă sau ați avut un infarct miocardic. Urmați cu atenție instrucțiunile medicului dumneavoastră la administrarea primei doze. Medicul dumneavoastră poate, de asemenea, să verifice funcția rinichilor dumneavoastră.
- dacă medicul dumneavoastră v-a informat că valvele inimii dumneavoastră s-au îngustat (afecțiune numită „stenoză aortică sau mitrală” sau mușchiul inimii s-a îngroșat anormal (afecțiune numită „cardiomiopatie hipertrofică obstructivă”).
- dacă ați prezentat umflare, mai ales a feței și gâtului, în timpul administrării altor medicamente (inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Dacă prezentați aceste simptome, opriți administrarea Copalia și contactați imediat medicul. Nu trebuie să mai luați niciodată Copalia.
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
  - un inhibitor ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
  - aliskiren.

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

Vezi punctul „Nu utilizați Copalia”.

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

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea Copalia de către copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

## **Copalia împreună cu alte medicamente**

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

- inhibitori ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu utilizați Copalia” și „Atenționări și precauții”);
- diuretice (un tip de medicamente numite și „medicamente pentru eliminarea apei” care cresc cantitatea de urină pe care o produce corpul dumneavoastră);
- litiu (un medicament utilizat pentru tratarea unor tipuri de depresie);
- diuretice care rețin potasiu, suplimente cu potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu și alte substanțe care pot determina creșterea concentrației potasiului;
- anumite tipuri de analgezice numite medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) sau inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (inhibitori COX-2). De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate verifica funcția rinichilor;
- medicamente anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă);
- sunătoare;
- nitroglicerină și alți nitrați sau alte medicamente numite „vasodilatatoare”;
- medicamente utilizate pentru HIV/SIDA (de exemplu ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol);
- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene (cum sunt rifampicina, eritromicina, claritromicina, telitromicina);
- verapamil, diltiazem (medicamente pentru afecțiuni ale inimii);
- simvastatina (un medicament utilizat pentru controlul nivelurilor ridicate de colesterol);
- dantrolen (perfuzie pentru anomalii severe ale temperaturii corpului);
- medicamente utilizate pentru protecția împotriva rejetului hepatic (ciclosporină).

## **Copalia împreună cu alimente și băuturi**

Grepfrut-ul și sucul de grepfrut nu trebuie consumate de persoanele care iau Copalia deoarece grepfrut-ul și sucul de grepfrut pot determina o creștere a nivelurilor substanței active, amlodipină, din sânge, ceea ce poate cauza o creștere imprevizibilă a efectului Copalia de reducere a tensiunii arteriale.

## **Sarcina și alăptarea**

### Sarcina

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

### Alăptarea

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

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



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

Acest medicament vă poate produce senzații de amețală. Acest lucru poate afecta cât de bine vă puteți concentra. Astfel, dacă nu sunteți sigur cum vă va afecta acest medicament, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje și nu desfășurați alte activități care necesită să vă concentrați.

### **3. Cum să utilizați Copalia**

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

Doza obișnuită de Copalia este de un comprimat pe zi.

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

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

Nu depășiți doza prescrisă.

#### **Utilizarea Copalia la vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)**

Medicul dumneavoastră trebuie să fie precaut când vă mărește doza.

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

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

Dacă ați luat prea multe comprimate de Copalia sau altcineva a utilizat comprimatele dumneavoastră, contactați imediat un medic. Excesul de lichid se poate acumula în plămâni (edem pulmonar) provocând dificultăți de respirație care se pot dezvolta până la 24-48 de ore după administrare.

#### **Dacă uitați să utilizați Copalia**

Dacă uitați să utilizați acest medicament, luați-l imediat ce vă amintiți. Apoi utilizați doza următoare la ora obișnuită. Cu toate acestea, dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, nu luați doza uitată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

#### **Dacă încetați să utilizați Copalia**

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

### **4. Reacții adverse posibile**

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

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

Câțiva pacienți au prezentat aceste reacții adverse grave (*pot afecta mai puțin de 1 pacient din 1000 pacienți*). **Dacă apare vreuna dintre următoarele reacții, informați-vă imediat medicul:** reacții alergice care se manifestă prin simptome cum sunt erupțiile cutanate tranzitorii, mâncărime, umflarea feței sau buzelor sau limbii, dificultăți de respirație, tensiune arterială scăzută (senzația de leșin, amețeli).

### **Alte reacții adverse posibile asociate administrării Copalia:**

*Frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienți):* gripă; obstrucție nazală, dureri de gât și disconfort la înghițire; durere de cap; umflarea brațelor, mâinilor, membrelor inferioare, gleznelor sau picioarelor; oboseală; astenie (slăbiciune); înroșire și senzație de căldură la nivelul feței și/sau gâtului.

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienți):* amețală; greață și dureri abdominale; uscăciunea gurii; somnolență, furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor; vertij; puls crescut inclusiv palpitații; amețală în momentul ridicării în picioare; tuse; diaree; constipație; erupții cutanate, înroșirea pielii; tumefierea articulațiilor, dureri lombare; dureri articulare.

*Rare (pot afecta până la 1 pacient din 1000 pacienți):* senzația de anxietate; țuit în urechi (tinitus); leșin; urinat în exces sau senzația mai frecventă a necesității de urinare; incapacitatea de a avea și de a menține o erecție; senzație de greutate; tensiune arterială scăzută cu simptome cum sunt amețală, confuzie; transpirație abundentă; erupții cutanate pe tot corpul; mâncărime; spasme musculare.

**Dacă oricare din aceste reacții vă afectează grav, informați-vă medicul.**

**Reacții adverse raportate la administrarea amlodipinei sau valsartanului în monoterapie și care fie nu au fost observate la administrarea Copalia, fie au fost observate la o frecvență mai mare decât la administrarea Copalia:**

#### Amlodipină

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă, după ce ați luat medicamentul, prezentați vreuna din reacțiile adverse severe, foarte rare, prezentate mai jos:**

- Respirație șuierătoare, durere în piept, scurtare a respirației sau dificultate la respirație
- Umflare a pleoapelor, feței sau buzelor
- Umflare a limbii și gâtului, ce determină dificultate la respirație
- Reacții severe la nivelul pielii, inclusiv erupție intensă trecătoare pe piele, urticarie, înroșire a pielii pe întreg corpul, mâncărimi intense, apariție de vezicule, cojire și umflare a pielii, inflamare a mucoaselor (sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică) sau alte reacții alergice
- Infarct miocardic, bătaii neregulate ale inimii
- Pancreas inflamă, ce poate cauza dureri abdominale și de spate severe, însoțite de o stare general de rău accentuată.

Au fost raportate următoarele reacții adverse. Dacă vreuna dintre aceste reacții adverse vă provoacă probleme sau dacă persistă mai mult de o săptămână, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

*Frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10 pacienți):* Amețeli, somnolență; palpitații (conștientizare a bătăilor inimii); înroșire bruscă a feței, umflare la nivelul gleznelor (edem); dureri la nivelul abdomenului, stare de rău (greață).

*Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100 pacienți):* Tulburări ale dispoziției, teamă fără motiv, depresie, insomnie, tremurături, tulburări ale gustului, leșin, scădere a sensibilității la durere; tulburări ale vederii, vedere afectată, țuitori în urechi; tensiune arterială mică; strănut/nas care curge, ca urmare a inflamației mucoasei de la nivelul nasului (rinită); indigestie, vărsături (stare de rău); cădere a părului, transpirații excesive, mâncărime la nivelul pielii, modificări de culoare la nivelul pielii; tulburări la urinare, nevoie crescută de urinare în timpul nopții, creștere a frecvenței urinărilor; incapacitate de a obține o erecție, disconfort la nivelul sânilor sau creștere a sânilor la bărbați, durere, stare generală de rău, dureri ale mușchilor, crampe musculare; creștere sau scădere în greutate.

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

*Foarte rare (pot afecta până la 1 pacient din 10000 pacienți):* Scădere a numărului de globule albe, scădere a numărului de plachete sanguine, ce poate determina apariția neobișnuită de vânătăi sau sângerare cu ușurință (distrugere a globulelor roșii); creștere a concentrației de zahăr în sânge (hiperglicemie); umflare a gingiilor, balonare la nivel abdominal (gastrită); funcție anormală a ficatului, inflamație a ficatului (hepatită), colorare în galben a pielii (icter), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice care apare la unele teste medicale; tonus muscular crescut; inflamare a vaselor de sânge, adeseori însoțită de erupție trecătoare pe piele, sensibilitate la lumină; afecțiuni în cadrul cărora apare o asociere de manifestări cum sunt rigiditate, tremurături și/sau tulburări ale mișcărilor.

#### Valsartan

*Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):* scăderea numărului de globule roșii, febră, dureri în gât sau ulceratii la nivelul gurii din cauza infecțiilor; sângerare sau apariție spontană a vânătăilor; nivel crescut al potasiului în sânge; rezultate anormale ale analizelor hepatice; diminuare a funcțiilor rinichiului și diminuarea severă a funcțiilor rinichiului; umflarea în special a feței și gâtului; dureri musculare; erupții cutanate, pete roșii-violacee; febră; mâncărime; reacție alergică; vezicule la nivelul pielii (semne ale unei afecțiuni numite dermatită buloasă).

Dacă prezentați oricare dintre acestea, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

### **5. Cum se păstrează Copalia**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

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

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

#### **Ce conține Copalia**

##### **Copalia 5 mg/80 mg comprimate filmate**

Substanțele active din Copalia sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan. Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg și valsartan 80 mg.

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

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

Substanțele active din Copalia sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan. Fiecare comprimat conține amlodipină 5 mg și valsartan 160 mg.

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

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

Substanțele active din Copalia sunt amlodipina (sub formă de besilat de amlodipină) și valsartan. Fiecare comprimat conține amlodipină 10 mg și valsartan 160 mg.

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

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

Comprimatele de Copalia 5 mg/80 mg sunt de culoare galben închis, rotunde, inscripționate „NVR” pe o față și „NV” pe cealaltă. Dimensiune aproximativă: diametru 8,20 mm.

Comprimatele de Copalia 5 mg/160 mg sunt de culoare galben închis, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „ECE” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 14,2 mm (lungime) x 5,7 mm (lățime).

Comprimatele de Copalia 10 mg/160 mg sunt de culoare galben deschis, ovale, inscripționate „NVR” pe o față și „UIC” pe cealaltă. Dimensiuni aproximative: 14,2 mm (lungime) x 5,7 mm (lățime).

Copalia este disponibil în ambalaje care conțin 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 sau 280 comprimate și în ambalaje colective care conțin 4 cutii, fiecare conținând 70 comprimate sau 20 de cutii, fiecare conținând 14 comprimate. Toate ambalajele sunt disponibile cu bistere standard; ambalajele conținând 56, 98 și 280 comprimate sunt disponibile suplimentar, cu bistere perforate pentru unitatea dozată.

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

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

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

### **Fabricantul**

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 976 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**

Vifor Pharma España, S.L.  
Tel: +34 902 12 11 11

**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**

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

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

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