

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Copalia 5 mg/80 mg comprimidos revestidos por película
Copalia 5 mg/160 mg comprimidos revestidos por película
Copalia 10 mg/160 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Copalia 5 mg/80 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 80 mg de valsartan.

Copalia 5 mg/160 mg comprimidos revestidos por película

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

Copalia 10 mg/160 mg comprimidos revestidos por película

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Copalia 5 mg/80 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, redondo, amarelo escuro, com bordos biselados, com impressão “NVR” numa face e “NV” na outra face.

Copalia 5 mg/160 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, oval, amarelo escuro, com impressão “NVR” numa face e “ECE” na outra face.

Copalia 10 mg/160 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, oval, amarelo claro, com impressão “NVR” numa face e “UIC” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

Copalia é indicado em adultos cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com amlodipina ou valsartan em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Copalia é de um comprimido por dia.

Copalia 5 mg/80 mg pode ser administrado em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com 5 mg de amlodipina ou 80 mg de valsartan isoladamente.

Copalia 5 mg/160 mg pode ser administrado em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com 5 mg de amlodipina ou 160 mg de valsartan isoladamente.

Copalia 10 mg/160 mg pode ser administrado em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com 10 mg de amlodipina ou 160 mg de valsartan isoladamente ou com Copalia 5 mg/160 mg.

Copalia pode ser tomado com ou sem alimentos.

Recomenda-se a titulação individual da dose com os componentes (i.e. amlodipina e valsartan) antes da mudança para a associação de dose fixa. Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança direta da monoterapia para a associação de dose fixa.

Por conveniência, os doentes a tomar valsartan e amlodipina em comprimidos/cápsulas separados podem mudar para Copalia contendo os componentes nas mesmas doses.

Compromisso renal

Não existem dados clínicos disponíveis em doentes com compromisso renal grave. Não é necessário proceder a qualquer ajustamento da posologia em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio e da creatinina em caso de compromisso renal moderado.

Compromisso hepático

Copalia é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Deve ter-se cautela ao administrar Copalia a doentes com compromisso hepático ou perturbações obstrutivas das vias biliares (ver secção 4.4). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é de 80 mg de valsartan. Não foram estabelecidas recomendações de dose de amlodipina em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Ao alterar a terapêutica em doentes hipertensos elegíveis (ver secção 4.1) com compromisso hepático, para amlodipina ou Copalia, deve ser utilizada a dose mais baixa de amlodipina disponível em monoterapia ou em associação, respetivamente.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Em doentes idosos é necessária precaução ao aumentar a posologia. Ao alterar a terapêutica em doentes hipertensos idosos elegíveis (ver secção 4.1) para amlodipina ou Copalia, deve ser utilizada a dose mais baixa de amlodipina disponível em monoterapia ou em associação, respetivamente.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Copalia em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Recomenda-se a ingestão de Copalia com um pouco de água.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, aos derivados da di-hidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colostase.

- O uso concomitante de Copalia com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do infundíbulo do ventrículo esquerdo (por ex. cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e grau de estenose aórtica elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Gravidez

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

Doentes com hiponatremia e/ou hipovolémia

Em estudos controlados com placebo foi observada hipotensão acentuada em 0,4% dos doentes com hipertensão não complicada tratados com Copalia. Em doentes com um sistema renina-angiotensina ativado (tais como doentes com depleção do volume e/ou de sal tratados com doses elevadas de diuréticos) que estão a receber bloqueadores dos recetores da angiotensina, pode ocorrer hipotensão sintomática. Recomenda-se a correção desta situação antes da administração de Copalia ou supervisão médica cuidadosa no início do tratamento.

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

Hipercaliemia

A medicação concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.) deve ser usada com precaução e com monitorização frequente dos níveis de potássio.

Estenose da artéria renal

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

Transplante renal

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

Compromisso hepático

O valsartan é eliminado na sua maior parte inalterado através da biliar. A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com compromisso da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem. Deve ter-se uma precaução particular ao administrar Copalia a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado ou perturbações obstrutivas das vias biliares.

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado sem colestase, a dose máxima recomendada é de 80 mg de valsartan.

Compromisso renal

Não é necessário proceder a qualquer ajustamento da posologia de Copalia em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (TFG >30 ml/min/1,73 m²). Recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio e da creatinina em caso de compromisso renal moderado.

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com o antagonista da angiotensina II valsartan uma vez que o seu sistema renina-angiotensina se encontra afetado pela patologia primária.

Angioedema

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

Insuficiência cardíaca/pós-enfarte do miocárdio

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

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

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

Estenose valvular aórtica e mitral

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

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

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

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

Copalia não foi estudado em qualquer população de doentes que não a hipertensa.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações frequentes com a associação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com Copalia e outros medicamentos.

A ter em consideração aquando da utilização concomitante

Outros agentes anti-hipertensivos

Os agentes anti-hipertensivos frequentemente usados (ex. bloqueadores alfa, diuréticos) e outros medicamentos que possam provocar efeitos adversos hipotensivos (ex. antidepressivos tricíclicos, bloqueadores alfa para tratamento da hipertrofia benigna da próstata) podem aumentar o efeito anti-hipertensivo da associação.

Interações associadas à amlodipina

Utilização concomitante não recomendada

Toranja ou sumo de toranja

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

Precaução requerida com a utilização concomitante de

Inibidores do CYP3A4

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.

Indutores do CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum)

Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Sinvastatina

A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

Dantroleno (perfusão)

Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.

A ter em consideração aquando da utilização concomitante

Outras

Em estudos de interação clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

Interações associadas ao valsartan

Utilização concomitante não recomendada

Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina II, incluindo valsartan. Assim, durante o uso concomitante é recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio. Se for utilizado também um diurético, o risco de toxicidade por lítio pode ser presumivelmente potenciado com Copalia.

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio

Se um medicamento que afete os níveis de potássio for prescrito em associação ao valsartan é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.

Requerida precaução com a utilização concomitante

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não seletivos

Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINEs pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensivo. Adicionalmente, a utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de degradação da função renal e a um aumento dos níveis plasmáticos de potássio. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como hidratação adequada do doente.

Inibidores dos mediadores de transporte de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador do efluxo (ritonavir)

Os resultados de um estudo *in vitro* com tecido de fígado humano indicam que o valsartan é um substrato do transportador de captação hepático OATP1B1 e do transportador do efluxo hepático MRP2. A administração concomitante de inibidores do transportador de captação (rifampicina, ciclosporina) ou transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistémica ao valsartan.

Bloqueio duplo do SRAA com ARA, inibidores da ECA ou aliscireno

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

Outras

Em monoterapia com valsartan não se verificaram interações clinicamente significativas com as seguintes substâncias: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Amlodipina

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

Valsartan

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

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAI), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

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

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

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

Amamentação

A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido. Não se encontra disponível informação sobre a utilização de Copalia durante o aleitamento, assim a terapêutica com Copalia não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem estudos clínicos de fertilidade com Copalia.

Valsartan

Valsartan não teve efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo de ratos machos e fêmeas com doses orais até 200 mg/kg/dia. Esta dose é 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente com 60-kg).

Amlodipina

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Copalia foi avaliada em cinco estudos clínicos controlados com 5.175 doentes, dos quais 2.613 receberam valsartan em associação com amlodipina. As seguintes reações adversas foram as que ocorreram mais frequentemente ou as mais significativas ou mais graves: nasofaringite, gripe, hipersensibilidade, cefaleia, síncope, hipotensão ortostática, edema, edema depressível, edema facial, edema periférico, fadiga, rubor, astenia e rubor cutâneo.

Tabela de reações adversas

As reações adversas foram classificadas em classes de frequência usando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

| Classes de sistemas de órgãos MedDRA | Reações adversas | Frequência | | |
|--|--|------------------|------------------|---------------|
| | | Copalia | Amlodipina | Valsartan |
| Infeções e infestações | Nasofaringite | Frequentes | -- | -- |
| | Gripe | Frequentes | -- | -- |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Hemoglobina e hematócrito diminuídos | -- | -- | Desconhecidos |
| | Leucopenia | -- | Muito raros | -- |
| | Neutropenia | -- | -- | Desconhecidos |
| | Trombocitopenia, por vezes com púrpura | -- | Muito raros | Desconhecidos |
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade | Raros | Muito raros | Desconhecidos |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Anorexia | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Hipercalcemia | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Hiperglicemia | -- | Muito raros | -- |
| | Hiperlipidemia | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Hiperuricemia | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Hipocalemia | Frequentes | -- | -- |
| | Hiponatremia | Pouco Frequentes | -- | -- |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Depressão | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Ansiedade | Raros | -- | -- |
| | Insónia/alterações do sono | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Alterações de humor | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Confusão | -- | Raros | -- |

| | | | | |
|----------------------------------|--|-----------------------|------------------|------------------|
| Doenças do sistema nervoso | Coordenação anormal | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Tonturas | Pouco Frequentes | Frequentes | -- |
| | Tontura postural | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Disgeusia | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Síndrome extrapiramidal | -- | Desconhecidos | -- |
| | Cefaleias | Frequentes | Frequentes | -- |
| | Hipertonia | -- | Muito raros | -- |
| | Parestesia | Pouco Frequentes | Pouco Frequentes | -- |
| | Neuropatia periférica, neuropatia | -- | Muito raros | -- |
| | Sonolência | Pouco Frequentes | Frequentes | -- |
| | Síncope | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Tremor | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Hipoestesia | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Afeções oculares | Perturbações da visão | Raros | Pouco Frequentes |
| Perda de visão | | Pouco Frequentes | Pouco Frequentes | -- |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Acufenos | Raros | Pouco Frequentes | -- |
| | Vertigens | Pouco Frequentes | -- | Pouco Frequentes |
| Cardiopatias | Palpitações | Pouco Frequentes | Frequentes | -- |
| | Síncope | Raros | -- | -- |
| | Taquicardia | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Arritmias (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular) | -- | Muito raros | -- |
| | Enfarte do miocárdio | -- | Muito raros | -- |
| Vasculopatias | Rubor | -- | Frequentes | -- |
| | Hipotensão | Raros | Pouco Frequentes | -- |
| | Hipotensão ortostática | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Vasculite | -- | Muito raros | Desconhecidos |

| | | | | |
|--|--|------------------|------------------|------------------|
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Tosse | Pouco Frequentes | Muito raros | Pouco Frequentes |
| | Dispneia | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Dor faringolaríngea | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Rinite | -- | Pouco Frequentes | -- |
| Doenças gastrointestinais | Desconforto abdominal, dor na zona superior do abdómen | Pouco Frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes |
| | Mau hálito | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Obstipação | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Diarreia | Pouco Frequentes | Pouco Frequentes | -- |
| | Boca seca | Pouco Frequentes | Pouco Frequentes | -- |
| | Dispepsia | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Gastrite | -- | Muito raros | -- |
| | Hiperplasia gengival | -- | Muito raros | -- |
| | Náuseas | Pouco Frequentes | Frequentes | -- |
| | Pancreatite | -- | Muito raros | -- |
| Vômitos | -- | Pouco Frequentes | -- | |
| Afeções hepatobiliares | Prova da função hepática anormal, incluindo bilirrubinemia aumentada | -- | Muito raros* | Desconhecidos |
| | Hepatite | -- | Muito raros | -- |
| | Colestase intrahepática, icterícia | -- | Muito raros | -- |

| | | | | |
|---|--|------------------|------------------|---------------|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Alopécia | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Angioedema | -- | Muito raros | Desconhecidos |
| | Dermatite bolhosa | -- | -- | Desconhecidos |
| | Eritema | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Eritema multiforme | -- | Muito raros | -- |
| | Exantema | Raros | Pouco Frequentes | -- |
| | Hiperhidrose | Raros | Pouco Frequentes | -- |
| | Reação de fotosensibilidade | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Prurido | Raros | Pouco Frequentes | Desconhecidos |
| | Púrpura | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Erupção cutânea | Pouco Frequentes | Pouco Frequentes | Desconhecidos |
| | Descoloração da pele | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Urticária e outras formas de erupção cutânea | -- | Muito raros | -- |
| | Dermatite exfoliativa | -- | Muito raros | -- |
| | Síndrome de Stevens-Johnson | -- | Muito raros | -- |
| | Edema de Quincke | -- | Muito raros | -- |
| Necrose Epidérmica Tóxica | -- | Desconhecido | -- | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia | Pouco Frequentes | Pouco Frequentes | -- |
| | Dor nas costas | Pouco Frequentes | Pouco Frequentes | -- |
| | Edema das articulações | Pouco Frequentes | -- | -- |
| | Espasmos musculares | Raros | Pouco Frequentes | -- |
| | Mialgia | -- | Pouco Frequentes | Desconhecidos |
| | Edema dos tornozelos | -- | Frequentes | -- |
| | Sensação de peso | Raros | -- | -- |
| Doenças renais e urinárias | Creatininemia aumentada | -- | -- | Desconhecidos |
| | Perturbações da micção | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Noctúria | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Polaquiúria | Raros | Pouco Frequentes | -- |
| | Poliúria | Raros | -- | -- |
| | Insuficiência e compromisso renal | -- | -- | Desconhecidos |

| | | | | |
|--|---------------------------|------------|------------------|------------------|
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Impotência | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Disfunção eréctil | Raros | -- | -- |
| | Ginecomastia | -- | Pouco Frequentes | -- |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia | Frequentes | Pouco Frequentes | -- |
| | Desconforto, mal-estar | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Fadiga | Frequentes | Frequentes | Pouco Frequentes |
| | Edema facial | Frequentes | -- | -- |
| | Rubor, afrontamentos | Frequentes | -- | -- |
| | Dor no peito não cardíaca | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Edema | Frequentes | Frequentes | -- |
| | Edema periférico | Frequentes | -- | -- |
| | Dor | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Edema depressível | Frequentes | -- | -- |
| Exames complementares de diagnóstico | Calíemia aumentada | -- | -- | Desconhecidos |
| | Aumento de peso | -- | Pouco Frequentes | -- |
| | Perda de peso | -- | Pouco Frequentes | -- |

* Principalmente relacionado com colestase

Informação adicional sobre a associação

Edema periférico, um efeito secundário reconhecido para a amlodipina, foi normalmente observado com menor incidência em doentes que receberam a associação amlodipina/valsartan do que nos que receberam amlodipina isoladamente. Em ensaios clínicos controlados, em dupla ocultação, a incidência de edema periférico por dose foi a seguinte:

| % de doentes com edema periférico | | Valsartan (mg) | | | | |
|-----------------------------------|-----|----------------|-----|-----|-----|-----|
| | | 0 | 40 | 80 | 160 | 320 |
| Amlodipina (mg) | 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 | ND | ND | 9,0 | 9,5 |

A incidência média de edema periférico ponderada com todas as doses foi de 5,1% com a associação amlodipina/valsartan.

Informação adicional sobre os componentes individuais

As reações adversas previamente notificadas com um dos componentes individuais (amlodipina ou valsartan) podem ser também potenciais reações adversas de Copalia, mesmo que não tenham sido observados em ensaios clínicos ou durante o período pós-comercialização.

Amlodipina

| | |
|-------------------------|--|
| <i>Frequentes</i> | Sonolência, tonturas, palpitações, dores abdominais, náuseas, edema dos tornozelos. |
| <i>Pouco frequentes</i> | Insônias, alterações do humor (incluindo ansiedade), depressão, tremores, disgeusia, síncope, hipoestesia, alterações da visão (incluindo diplopia), zumbidos, hipotensão, dispneia, rinite, vômitos, dispepsia, alopecia, púrpura, descoloração da pele, hipersudorese, prurido, exantema, mialgias, câibras musculares, dor, alterações da micção, aumento da frequência urinária, impotência, ginecomastia, dor torácica, mal-estar geral, aumento de peso, diminuição de peso. |
| <i>Raros</i> | Confusão. |
| <i>Muito raros</i> | Leucopenia, trombocitopenia, reação alérgica. hiperglicemia, hipertonia, neuropatia periférica, enfarte do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular), vasculite, pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival, hepatite, icterícia e aumento das enzimas hepáticas*, angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade.. |
| <i>Desconhecidos</i> | Necrólise epidérmica tóxica |

* Principalmente relacionado com colestase

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

Valsartan

| | |
|----------------------|--|
| <i>Desconhecidos</i> | Diminuição dos valores de hemoglobina, diminuição do hematócrito, neutropenia, trombocitopenia, aumento do potássio sérico, elevação dos valores da função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica, compromisso renal e insuficiência renal, aumento da creatinina sérica, angioedema, mialgia, vasculite, hipersensibilidade incluindo doença do soro. |
|----------------------|--|

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não há experiência de sobredosagem com Copalia. O principal sintoma de sobredosagem com valsartan é possivelmente hipotensão acentuada com tonturas. A sobredosagem com amlodipina pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até, e incluindo, choque com desfecho fatal.

Tratamento

Se a ingestão é recente podem ser consideradas indução do vômito ou lavagem gástrica. A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina. A hipotensão clinicamente significativa devido a sobredosagem de Copalia requer suporte cardiovascular ativo, incluindo a monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação dos membros inferiores, vigilância da volémia e do débito urinário. Um vasoconstritor pode auxiliar a restabelecer o tônus vascular e a pressão arterial, desde que não haja qualquer contraindicação à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Não é provável que o valsartan e a amlodipina sejam eliminados por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II, associações, antagonistas da angiotensina II e bloqueadores da entrada do cálcio, código ATC: C09DB01

Copalia associa dois compostos anti-hipertensivos com mecanismos de ação complementares para controlar a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: a amlodipina pertence à classe dos antagonistas do cálcio e o valsartan à classe de medicamentos dos antagonistas da angiotensina II. A associação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo, reduzindo a pressão arterial em maior grau do que qualquer um dos seus componentes isoladamente.

Amlodipina/Valsartan

A associação de amlodipina e valsartan produz uma redução aditiva relacionada com a dose na pressão arterial ao longo do seu intervalo de dose terapêutica. O efeito anti-hipertensor de uma dose única da associação persistiu durante 24 horas.

Ensaio controlado com placebo

Mais de 1.400 doentes hipertensos receberam Copalia uma vez por dia em dois ensaios controlados com placebo. Forem incluídos adultos com hipertensão essencial ligeira a moderada não complicada (pressão arterial diastólica média na posição sentada ≥ 95 e < 110 mmHg). Foram excluídos doentes com risco cardiovascular elevado – insuficiência cardíaca, diabetes tipo I e diabetes tipo II insuficientemente controlada e antecedentes de enfarte do miocárdio ou AVC no intervalo de um ano.

Ensaio controlado com fármaco ativo em doentes que não responderam à monoterapia

Um ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com ativo, de grupos paralelos demonstrou normalização da pressão arterial (pressão arterial diastólica na posição sentada < 90 mmHg no final do ensaio) em doentes insuficientemente controlados com valsartan 160 mg em 75% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan 10 mg/160 mg e em 62% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan 5 mg/160 mg, em comparação com 53% dos doentes que permaneceram com valsartan 160 mg. A adição de amlodipina 10 mg e 5 mg produziu uma redução adicional na pressão arterial sistólica/diastólica de 6,0/4,8 mmHg e 3,9/2,9 mmHg, respetivamente, em comparação com os doentes que continuaram apenas com valsartan 160 mg.

Um ensaio multicêntrico, aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com ativo, de grupos paralelos demonstrou normalização da pressão arterial (pressão arterial diastólica na posição sentada < 90 mmHg no final do ensaio) em doentes insuficientemente controlados com amlodipina 10 mg em 78% dos doentes tratados com amlodipina/valsartan 10 mg/160 mg, em comparação com 67% dos doentes que permaneceram com amlodipina 10 mg. A adição de valsartan 160 mg produziu uma redução adicional na pressão arterial sistólica/diastólica de 2,9/2,1 mmHg em comparação com os doentes que continuaram apenas com amlodipina 10 mg.

Copalia também foi estudado num estudo controlado com ativo de 130 doentes hipertensos com pressão arterial diastólica média na posição sentada ≥ 110 mmHg e < 120 mmHg. Neste estudo (pressão arterial inicial de 171/113 mmHg), um regime de Copalia de 5 mg/160 mg titulado até 10 mg/160 mg reduziu a pressão arterial na posição sentada em 36/29 mmHg em comparação com 32/28 mmHg com um regime de lisinopril/hidroclorotiazida 10 mg/12,5 mg titulado até 20 mg/12,5 mg.

Em dois estudos de follow-up de longa duração o efeito de Copalia foi mantido durante mais de um ano. A interrupção súbita de Copalia não esteve associada a um rápido aumento da pressão arterial.

A idade, o sexo, a raça ou o índice de massa corporal ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 30 \text{ kg/m}^2$) não influenciam a resposta ao Copalia.

Copalia não foi estudado em qualquer população de doentes que não a hipertensa. O valsartan foi estudado em doentes após enfarte do miocárdio e com insuficiência cardíaca. A amlodipina foi estudada em doentes com angina vasospástica e doença das artérias coronárias documentada angiograficamente.

Amlodipina

O componente amlodipina de Copalia inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da ação anti-hipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante direto no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina. O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extracelulares nestas células através de canais iónicos específicos.

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

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

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

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

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

Utilização em doentes com hipertensão

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

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

ecocardiografia (20,9%), fumador atual (21,9%).

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

Valsartan

O valsartan é um antagonista dos recetores da angiotensina II específico, potente e oralmente ativo. Atua de forma seletiva no subtipo de recetores AT₁, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O aumento dos níveis plasmáticos de angiotensina II após o bloqueio dos recetores AT₁ com valsartan pode estimular os recetores do subtipo AT₂ não bloqueados, que parecem contrabalançar o efeito dos recetores AT₁. O valsartan não apresenta qualquer atividade agonista parcial no recetor AT₁ e apresenta uma afinidade muito maior para o recetor AT₁ (20.000 vezes superior) do que para o recetor AT₂.

O valsartan não inibe a ECA, também conhecida como quininase II, que converte a angiotensina I em angiotensina II e degrada a bradiquinina. Uma vez que não há efeito na ECA nem potenciação da bradiquinina ou substância P é improvável que os antagonistas da angiotensina II estejam associados a tosse. Nos ensaios clínicos em que valsartan foi comparado com um inibidor da ECA, a incidência de tosse seca foi significativamente menor ($p < 0,05$) nos doentes tratados com valsartan do que nos doentes tratados com um inibidor da ECA (2,6% *versus* 7,9%, respetivamente). Num ensaio clínico realizado em doentes com história de tosse seca durante a terapêutica com inibidor da ECA, ocorreu tosse em 19,5% dos indivíduos tratados com valsartan e em 19,0% dos tratados com um diurético tiazídico, comparativamente a 68,5% dos indivíduos tratados com um inibidor da ECA ($p < 0,05$). O valsartan não se liga nem bloqueia outros recetores hormonais ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular.

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

Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a administração. Durante a administração de doses repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente obtida decorridas 2-4 semanas, mantendo-se durante o tratamento prolongado. A interrupção súbita de valsartan não está associada a hipertensão de *rebound* ou a quaisquer outros efeitos clínicos adversos.

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linearidade

A amlodipina e o valsartan exibem uma farmacocinética linear.

Amlodipina/Valsartan

Após a administração oral de Copalia, as concentrações plasmáticas máximas de valsartan e amlodipina são alcançadas em 3 e 6-8 horas, respetivamente. A taxa e a extensão da absorção de Copalia são equivalentes à biodisponibilidade do valsartan e da amlodipina quando administrados como comprimidos individuais.

Amlodipina

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

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

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

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

Valsartan

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

cl clinicamente significativa do efeito terapêutico e o valsartan pode, portanto, ser administrado com ou sem alimentos.

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

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

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

Populações especiais

População pediátrica (idade inferior a 18 anos)

Não estão disponíveis dados de farmacocinética na população pediátrica.

Idosos (idade 65 anos ou superior)

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Amlodipina/Valsartan

As reações adversas observadas em estudos em animais com possível relevância clínica foram as seguintes:

Foram observados sinais histopatológicos de inflamação da mucosa gástrica em ratos macho com uma exposição de cerca de 1,9 (valsartan) e 2,6 (amlodipina) vezes as doses clínicas de 160 mg de valsartan e 10 mg de amlodipina. Com exposições superiores, verificou-se ulceração e erosão da mucosa do estômago em machos e fêmeas. Alterações semelhantes foram também observadas no grupo de valsartan isolado (exposição 8,5-11,0 vezes a dose clínica de 160 mg de valsartan).

Verificou-se um aumento da incidência e gravidade de basofilia/hialinização, dilatação e cilindros tubulares renais, assim como inflamação intersticial com predomínio de linfócitos e hipertrofia da camada média arteriolar com uma exposição de 8-13 (valsartan) e 7-8 (amlodipina) vezes as doses clínicas de 160 mg de valsartan e 10 mg de amlodipina. Alterações semelhantes foram observadas no grupo de valsartan isolado (exposição 8,5-11,0 vezes a dose clínica de 160 mg de valsartan).

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal efetuado em ratos, foi observada um aumento da incidência de dilatações ureterais, malformações do esterno e vertebrae e de falanges das patas dianteiras não ossificadas com exposições de cerca de 12 (valsartan) e 10 (amlodipina) vezes as doses clínicas de 160 mg de valsartan e 10 mg de amlodipina. As dilatações dos ureteres também foram observadas no grupo tratado com valsartan isolado (exposição 12 vezes a dose clínica de 160 mg de valsartan). Neste estudo verificaram-se apenas sinais modestos de toxicidade materna (redução moderada do peso corporal). O nível de efeito não observado para efeitos no desenvolvimento foi observado com 3 (valsartan) e 4 (amlodipina) vezes a exposição clínica (com base na AUC).

Para os compostos isolados não se observou evidência de mutagenicidade, clastogenicidade ou carcinogenicidade.

Amlodipina

Toxicologia reprodutiva

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

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

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

* baseado num peso de doente de 50 kg.

Valsartan

Os dados não clínicos não revelam qualquer risco especial para o ser humano baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dosagem repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o

ser humano numa base de mg/m² (os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

Em estudos não clínicos de segurança, doses elevadas de valsartan (200 a 600 mg/kg de peso corporal) provocaram em ratos a redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócritos) e evidência de alterações hemodinâmicas renais (uremia levemente aumentada e hiperplasia tubular renal e basofilia nos machos). Estas doses em ratos (200 a 600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 6 e 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg).

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Copalia 5 mg/80 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Crospovidona Tipo A
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Macrogol 4000
Talco

Copalia 5 mg/160 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Crospovidona Tipo A
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Macrogol 4000
Talco

Copalia 10 mg/160 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Crospovidona Tipo A
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Macrogol 4000
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC. Um blister contém 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.
Apresentações: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 280 (4x70 ou 20x14) comprimidos revestidos por película.

Blisters destacáveis de PVC/PVDC para dose unitária: Um blister contém 7, 10 ou 14 comprimidos revestidos por película.

Apresentações. 56, 98 ou 280 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Copalia 5 mg/80 mg comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2007

Data da última renovação: 16 de janeiro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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