

Sinergen

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Cápsula

2,5 mg + 10 mg, 5 mg + 10 mg e 5 mg + 20 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SINERGEN

besilato de anlodipino + maleato de enalapril

APRESENTAÇÕES

Cápsulas 2,5 mg + 10 mg: embalagens com 7 e 30 cápsulas.

Cápsulas 5 mg + 10 mg: embalagens com 7 e 30 cápsulas.

Cápsulas 5 mg + 20 mg: embalagens com 7 e 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de 2,5 mg + 10 mg contém:

besilato de anlodipino (equivalente a 2,5 mg de anlodipino) 3,472 mg

maleato de enalapril 10 mg

Excipientes: lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio dibásico diidratado, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, hipromelose, macrogol, etilcelulose, corante amarelo FDC n.º 5 laca de alumínio e dióxido de titânio.

Cada cápsula de 5 mg + 10 mg contém:

besilato de anlodipino (equivalente a 5,0 mg de anlodipino) 6,944 mg

maleato de enalapril 10 mg

Excipientes: lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, fosfato de cálcio dibásico diidratado, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, hipromelose, macrogol, etilcelulose, corante amarelo FDC n.º 5 laca de alumínio e dióxido de titânio.

Cada cápsula de 5 mg + 20 mg contém:

besilato de anlodipino (equivalente a 5,0 mg de anlodipino) 6,944 mg

maleato de enalapril 20 mg

Excipientes: lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, bicarbonato de sódio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido, hipromelose, macrogol, etilcelulose, corante vermelho FDC n.º 40 laca de alumínio e dióxido de titânio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da hipertensão arterial.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo EMBATES (Estudo Multicêntrico Brasileiro de Avaliação de Tolerabilidade e Eficácia de Sinergen) foi um estudo aberto, multicêntrico, realizado em 17 centros de pesquisa brasileiros com a combinação fixa de besilato de anlodipino e maleato de enalapril, em única formulação galênica, empregada no tratamento de pacientes hipertensos estágio 1 e 2. O estudo foi constituído de oito subestudos que tiveram o objetivo de avaliar a eficácia anti-hipertensiva, a tolerabilidade, os efeitos no metabolismo da glicose e perfil lipídico, os efeitos em parâmetros da estrutura cardíaca de pacientes com HVE e os efeitos sobre a excreção urinária de albumina e controle glicêmico de pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 tratados com esta combinação fixa de antihipertensivos. A eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa foram avaliadas de forma comparativa ao atenolol e a clortalidona em hipertensos primários e ao besilato de anlodipino e maleato de enalapril isolados em hipertensos diabéticos.

Em estudo aberto, multicêntrico de avaliação em médio prazo da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2 (estudo EMBATES), foram avaliados 220 pacientes. A duração total do estudo foi de 18 a 20 semanas e, a dose inicial da combinação fixa de anlodipino e enalapril era de 2,5 mg e 10 mg, respectivamente administrada em tomada diária única e caso a pressão arterial diastólica registrada na visita clínica mostrasse valores ≥ 90 mmHg a dosagem da combinação fixa era reajustada progressivamente para 5+10 mg/ ao dia e 5+20 mg ao dia, sendo respeitado um período mínimo de quatro semanas entre cada reajuste de dose. Ao final do período de tratamento dos 220 pacientes tratados com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, 76 (34,5%) estavam recebendo a menor dose da combinação (2,5 +10 mg), 87 pacientes (39,6%) a dose intermediária (5 +10 mg) e os restantes 57 pacientes (25,9%) a dose mais elevada (5 + 20 mg), resultando na média das doses de 4,1 + 12,6 mg de anlodipino e enalapril diários, respectivamente.

A pressão arterial no período basal (semana 0) era $161 \pm 13,9 \times 100,8 \pm 4,1$ mmHg, reduziu-se nas primeiras quatro semanas para $142,7 \pm 17,7 \times 90,5 \pm 9,5$ mmHg ($p < 0,05$ versus basal), atingindo ao final das 16 semanas de tratamento valores de $134,7 \pm 14,5 \times 85,8 \pm 8$ mmHg ($p < 0,05$ versus basal). Resultados semelhantes foram observados com a medida da pressão arterial na posição ortostática: no período basal a pressão arterial era de $159,2 \pm 14,7 \times 101,3 \pm 4,5$ mmHg e reduziu-se para $133,2 \pm 14,4 \times 86,8 \pm 8,7$ mmHg após 16 semanas de tratamento ($p < 0,05$ versus basal).

Ao se considerar o limite superior da normalidade da pressão arterial diastólica em 90 mmHg, observou-se ao final da 16ª semana de tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, que 173 dos 220 pacientes (78,7%) tiveram a pressão arterial normalizada. Outros 11 pacientes (5%) que não atingiram os níveis de normalidade foram considerados respondedores, uma vez que apresentaram redução da PAD superior a 10 mmHg, perfazendo desse modo a taxa de eficácia anti-hipertensiva de 83,7%.

Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica obtidas durante a MAPA demonstraram que as pressões arteriais sistólica e diastólica reduziram-se significativamente, tanto no período de vigília, quanto durante o período de sono, com relação vale/pico de 91,3%.

Estudo aberto não-comparativo de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 em pacientes idosos – subestudo do estudo EMBATES, foram avaliados 29 pacientes com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos, apresentando pressão arterial diastólica > 95 mmHg. Os pacientes receberam a combinação fixa de anlodipino e enalapril, na dose de 2,5 x 10 mg, administrados em uma única tomada diária. Pacientes com níveis de pressão arterial diastólica igual ou inferior a 90 mmHg eram mantidos nesta dose ao longo do estudo ou tinham suas doses de anlodipino e enalapril em combinação aumentadas para 5 x 10 mg ao dia ou 5 x 20 mg ao dia, a cada quatro semanas sempre que fosse detectado um valor para a pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg. A duração total do tratamento ativo foi de 16 semanas. Os pacientes foram submetidos à avaliação adicional, através da monitorização residencial de pressão arterial (MRPA).

24 pacientes (82,8%) atingiram a meta de normalidade da pressão arterial pelo critério ($PAD \leq 90$ mmHg) e 16 (55,2%) pelo critério ($PAD \leq 85$ mmHg). As reduções pressóricas observadas foram de $168,7 \pm 17,3 \times 98,9 \pm 3,1$ mmHg (final do *washout*) para $138,5 \pm 17,0 \times 84,9 \pm 7,6$ mmHg (16 semanas de tratamento ativo), $p < 0,00001$. À MRPA, tanto a PAS, quanto a PAD sofreram reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0005$).

Estudo aberto, randomizado, comparativo da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica versus anlodipino e enalapril isoladamente em pacientes hipertensos primários estágio 1 e 2 e diabéticos do tipo 2 – subestudo do estudo EMBATES, foram avaliados 58 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 20 a 70 anos, portadores de diabetes melito do tipo 2, tratados com dieta restrita em açúcar de absorção rápida, hipoglicemiante oral ou insulino terapia e hipertensão arterial essencial estágios 1 e 2 (95 mmHg $<$ pressão arterial diastólica < 115 mmHg). Outros critérios de inclusão no estudo foram: presença de microalbuminúria ou proteinúria, nível de creatinina plasmática até 2 mg/dl. Destes 58 pacientes, 19 foram alocados no grupo anlodipino (A), 19 no grupo enalapril (E) e 20 no grupo de combinação galênica de anlodipino e enalapril (AE). O tempo de observação dos pacientes, neste estudo, foi de 28 semanas, sendo as quatro primeiras utilizadas como período de retirada (*washout*) da terapia anti-hipertensiva prévia. Os medicamentos usados, neste estudo, foram como se segue: combinação fixa de anlodipino e enalapril em formulação galênica, administrado uma vez ao dia nas doses de 2,5 e 10mg; 5 e 10 mg; e 5 e 20 mg; anlodipino nas doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg; enalapril

nas doses de 10 mg, 20 mg e 40 mg, e clortalidona 12,5 e 25 mg. Todas as drogas foram administradas em uma única tomada diária.

Foram incluídos 19 pacientes no grupo AE, 19 pacientes no grupo E e 18 pacientes no grupo A. Os grupos mostraram uma distribuição homogênea para todas as variáveis demográficas. A dose média de cada um dos medicamentos usados no estudo para o grupo AE foi 5 mg ao dia para a anlodipino e 17,9 mg ao dia para o enalapril, no grupo E a média foi de 37,9 mg ao dia e no grupo A 9,6mg ao dia.

A PAD supina foi mantida em níveis ≤ 85 mmHg em 10 (52,6%), 9 (47,4%) e 9 (61,1%) dos pacientes dos grupos AE, E e A, respectivamente. A média das reduções para a PAS e PAD na posição supina, estratificado para PAD ≤ 85 mmHg foi de $-31,1 \times -21,1$ mmHg para o AE, $-26,3 \times -18,6$ mmHg para o grupo E, e $-36,7 \times -16,4$ mmHg para o grupo A.

Na análise da MAPA, verificou-se que a média da PAS nas 24 horas, vigília e sono, apresentou o mesmo comportamento nos três grupos e houve redução significativa na 12a semana em todos os grupos. Já a PAD não apresentou homogeneidade e o emprego de testes não-paramétricos mostrou diferença do grupo AE e grupo A comparado ao grupo E, que apresentou níveis mais elevados da PAD na semana 12. De modo geral, todos os grupos reduziram a PAD de forma significativa. No grupo AE, as cargas pressóricas para a sistólica no período da vigília foram reduzidas de 86% para 36,8% ($p < 0,0001$) e no período de sono de 100 a 71,4% ($p < 0,005$).

Para os valores da PAD, no grupo AE as cargas na vigília foram reduzidas de 50,4% para 16,8% e no período do sono de 56,6% para 26,7%, $p < 0,005$ para ambos os períodos.

A análise da EUA (Excreção Urinária de Albumina) no grupo AE mostrou tendência de melhora deste parâmetro, pois a EUA expressa em \ln variou de $4,52 \pm 1,18$ no final da fase de *washout* para $4,01 \pm 1,73$ ($p = 0,052$). No grupo E, os valores no basal foram de $4,50 \pm 1,21$ para $4,12 \pm 1,91$ ($p < 0,03$), e para o grupo A, os valores foram de $4,24 \pm 1,23$ no final do *washout* para $4,54 \pm 1,60$ (ns).

Estudo aberto, randomizado de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica comparado a clortalidona e atenolol, no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudo do estudo EMBATES: o objetivo deste estudo aberto, comparativo, multicêntrico, de 20 semanas foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica, uma vez ao dia, comparada ao atenolol e clortalidona, em pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1e 2. A eficácia anti-hipertensiva da combinação fixa foi avaliada considerando-se dois critérios diferentes de normalidade da pressão arterial: PAD ≤ 90 mmHg (critério clássico) e PAD ≤ 85 mmHg (novo critério). Trinta e seis pacientes foram avaliados no grupo anlodipino + enalapril (Grupo AE), 18 pacientes no grupo clortalidona (Grupo C) e 19 no grupo atenolol (Grupo A). Após quatro semanas de *washout*, os pacientes receberam a combinação fixa de AE, A ou C em doses iniciais de 2,5 e 10 mg, 50 mg e 12,5 mg, respectivamente, administrados em uma única tomada diária. Pacientes com níveis de pressão arterial diastólica igual ou inferior a 90 mmHg eram mantidos nesta dose ao longo do estudo ou tinham as doses dos medicamentos do estudo aumentadas para 5 e 10 mg ao dia, ou 5 e 20 mg ao dia, 100 mg ao dia, e 25 mg ao dia, a cada quatro semanas, quando fosse detectado valor para a pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg. A duração total do tratamento ativo foi de 16 semanas.

80,6% dos pacientes no grupo AE, 52,6% no grupo A e 72,2% no grupo C atingiram a meta de normalidade da pressão arterial pelo critério clássico (PAD ≤ 90 mmHg) e 44,5%, 26,3% e 38,9%, respectivamente, AE, A e C pelo novo critério (PAD ≤ 85 mmHg). As reduções pressóricas foram de $23,2 \times 15,2$ mmHg no grupo AE ($p < 0,000001$), $13,3 \times 10,1$ no grupo A ($p < 0,001$), e $15,1 \times 11,4$ mmHg no grupo C ($p < 0,00001$). As reduções na PAS foram estatisticamente diferentes no grupo A *versus* C e AE.

Na avaliação da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade em longo prazo da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes com hipertensão primária estágios 1 e 2, dos 220 pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2 que completaram as 16 semanas de tratamento, com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, 111 entraram na fase de extensão do estudo, com seguimento adicional de 32 semanas, perfazendo o total de 48 semanas de tratamento. A dose da combinação fixa de anlodipino e enalapril, que os pacientes estavam recebendo no final da primeira fase do estudo, foi mantida no período de extensão, sendo que para os pacientes que não estavam utilizando a dose máxima da combinação era permitido o reajuste da dose, se necessário, para a obtenção e ou manutenção do controle pressórico.

O tratamento em longo prazo com esta combinação fixa, não só manteve a pressão arterial reduzida, como se acompanhou de reduções adicionais tanto da PA sistólica, quanto da diastólica. Assim, os valores da pressão arterial na posição supina eram no período basal $163,6 \pm 13,0 \times 100,9 \pm 3,8$ mmHg, reduziram-se para $134,7 \pm 13,5 \times 85,3 \pm 7,8$ mmHg após 16 semanas de tratamento, atingindo níveis de

131,8 ± 13,6 x 84,2 ± 7,0 mmHg, na 48ª semana do estudo. Comportamento semelhante foi observado na posição ortostática, sendo os valores da pressão arterial no período basal, 16ª e 48ª semanas de tratamento, respectivamente, 162,0 ± 14,0 x 101,6 ± 4,2 mmHg, 133,8 ± 13,8 x 86,6 ± 8,6 mmHg e 131,1 ± 13,5 x 85,1 ± 8,2 mmHg.

Além disso, ao final da 48ª semana um maior número de pacientes havia atingido a meta de redução da pressão arterial diastólica para valores ≤85 mmHg: 60,4% *versus* 54,4% na 16ª semana.

Estudo aberto, não comparativo de avaliação dos efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre metabolismos da glicose e lipídeos e parâmetros ecocardiográficos de pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2. Subestudos do Estudo EMBATES: um estudo aberto, não comparativo, foi realizado com o objetivo de avaliar os efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre o metabolismo da glicose e dos lipídeos. Esse estudo foi realizado com 20 pacientes, tratados com a combinação fixa de anti-hipertensivos por 16 semanas consecutivas. Já outro subestudo, avaliou em 16 pacientes hipertensos, com hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), os efeitos do tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre parâmetros morfométricos e funcionais cardíacos, através de ecocardiografia bidimensional com Doppler.

Observou-se que o tratamento de combinação fixa de anlodipino e enalapril não induziu alterações significativas dos parâmetros do metabolismo da glicose avaliados. Assim, os valores da glicemia, insulinemia de jejum e durante a sobrecarga oral de glicose não houve alterações significativas com o tratamento anti-hipertensivo empregado. Do mesmo modo, as áreas sob a curva de glicose e insulina e o índice de sensibilidade à insulina não se modificaram de forma significativa com o uso da combinação fixa de anlodipino e enalapril.

Os valores séricos de todos os parâmetros avaliados, isto é, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides eram respectivamente de 223,2 ± 53,3 mg/dl, 144,5 ± 46,2 mg/dl, 53,2 ± 12,1 mg/dl e 129,6 ± 87,9 mg/dl, no período basal e não se modificaram significativamente. O tratamento com a combinação fixa de anlodipino e enalapril, durante seis meses consecutivos, propiciou relação E/A (relação entre as velocidades máximas das ondas de fluxo mitral), do tempo de relaxamento interventricular e diminuição do tempo de desaceleração atrial que, apesar disso, não atingiram significância estatística.

Concluiu-se então, que a combinação fixa de anlodipino e enalapril apresenta perfil metabólico neutro, podendo ser utilizada com segurança em pacientes com síndrome metabólica, dislipidemia e diabetes melitus. Além de proporcionar regressão da hipertrofia de VE, diminuindo assim o risco cardiovascular do paciente hipertenso.

Combinação de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos com doença coronariana: com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade da combinação fixa anlodipino + enalapril, comparada a anlodipino na normalização da PA diastólica (PAD) (≤ 85 mmHg), em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC) e Hipertensão Arterial, foi conduzido um estudo duplo-cego, randomizado, com dois grupos de pacientes com PAD ≥ 90 e <110 mmHg e DAC. Foram excluídos os com FEVE < 40%; sintomas de insuficiência cardíaca ou angina classe III e IV; doenças graves e PAD ≥ 110 mmHg durante o wash-out de quatro semanas, em uso só de atenolol. Após wash-out os pacientes foram randomizados para combinação (A) ou anlodipino (B) e seguidos de quatro em quatro semanas até 98 dias. As doses (mg) iniciais foram, respectivamente: A- 2,5/10 e B- 2,5, sendo incrementadas se PAD > 85 mmHg, nas visitas.

De 110 pacientes selecionados, foram randomizados 72 (A= 32, B= 40). As reduções da PAD e da PA sistólica (PAS) foram intensas (p < 0,01), mas sem diferenças entre os grupos em mmHg: PAS, A (127,7 ± 13,4) e B (125,3 ± 12,6) (p= 0,45) e PAD, A (74,5 ± 6,7 mmHg) e B (75,5 ± 6,7 mmHg) (p= 0,32). Houve menos edema de membros inferiores no A (7,1% vs 30,6%, p=0,02) no 98º dia. A combinação fixa de enalapril com anlodipino, tal qual anlodipino isolado, em pacientes com DAC e HAS estágios I e II foi eficaz na normalização da pressão, adicionando bloqueio ao sistema renina-angiotensina.

Gomes, M.A.M., et al. Estudo aberto, multicêntrico de avaliação em médio prazo da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes hipertensos primários estágios 1 e 2 – o estudo EMBATES. Rev Bras Hipert, 2005. 12 (1): S7-S15.

Miranda R.D, et al. Estudo aberto, não comparativo de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 em pacientes idosos – subestudo do estudo EMBATES. Rev Bras Hipert, 2005. 12 (1): S23-S31.

Milagres R., et al. Estudo aberto, randomizado, comparativo da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica versus anlodipino e enalapril isoladamente em pacientes hipertensos primários estágio 1 e 2 e diabéticos do tipo 2 – Subestudo do estudo EMBATES. *Rev Bras Hipert*, 2005. 12 (1): S32-S41.

Franco R.J.S, et al. Estudo aberto, randomizado de avaliação de eficácia e tolerabilidade da combinação fixa de anlodipino e enalapril em uma única formulação galênica comparado à clortalidona e atenolol, no tratamento da hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudo do estudo EMBATES. *Rev Bras Hipert*, 2005. 12 (1): S42-S50.

Filho N.S., et al. Avaliação da eficácia anti-hipertensiva e tolerabilidade em longo prazo da combinação fixa de anlodipino e enalapril no tratamento de pacientes com hipertensão primária estágios 1 e 2. *Rev Bras Hipert*, 2005. 12 (1): S51-S55.

Oigman W., et al. Estudo aberto, não comparativo de avaliação dos efeitos da combinação fixa de anlodipino e enalapril sobre metabolismos da glicose e lipídeos e parâmetros ecocardiográficos de pacientes com hipertensão arterial primária estágios 1 e 2 – subestudos do estudo EMBATES. *Rev Bras Hipert*, 2005. 12 (1): S16-S22.

Rienzo, Marcos et al. Combinação de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos com doença coronariana. *Arq. Bras. Cardiol*.vol.92, n.3 pp. 183-189, 2009

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Este medicamento tem como princípios ativos a combinação de dois agentes: maleato de enalapril e besilato de anlodipino.

Farmacodinâmica

O maleato de enalapril é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina I, que impede a produção de angiotensina II (potente vasoconstritor). O complexo formado, enzima-inibidor, apresenta um baixo índice de dissociação e, portanto, alta potência e prolongado tempo de ação. Promove uma diminuição da resistência vascular sistêmica com consequente redução da pressão sanguínea, da pré e pós-carga, sem alteração da frequência cardíaca. Além disso, ocorre inibição da via de degradação da bradicinina com consequente vasodilatação.

O besilato de anlodipino é um antagonista dos canais de cálcio, quimicamente diferente de sua classe (diidropiridínicos), caracterizado por sua capacidade de associação e dissociação com o sítio de ligação do receptor e consequente início gradual de ação. Atua diretamente na musculatura lisa vascular, causando redução da resistência vascular periférica e diminuição da pressão arterial. Como outros antagonistas dos canais de cálcio, em pacientes com função ventricular normal ocorrem um discreto aumento na frequência cardíaca, sem influência significativa na pressão diastólica final de ventrículo esquerdo. Estudos demonstraram que o anlodipino não está associado a um efeito inotrópico negativo quando administrado na dose terapêutica, mesmo coadministrado com betabloqueadores. Não produz alteração na função nodal sinoatrial ou atrioventricular.

Farmacocinética

O maleato de enalapril é bem absorvido por via oral, com uma biodisponibilidade de 53 a 73%. Não é alterado com a alimentação. Picos séricos de enalapril ocorrem após 30 minutos a 1,5 hora de sua administração, sendo que a sua forma ativa (enalaprilato) apresenta pico sérico em 3 a 4 horas. Sua meia-vida plasmática pode durar até 35 horas. A principal via de eliminação é renal (61%) e fecal (33%).

O besilato de anlodipino é bem absorvido por via oral, atingindo picos plasmáticos entre 6 e 9 horas. Liga-se cerca de 93% às proteínas plasmáticas. Sua biodisponibilidade absoluta é estimada entre 64 e 90%, não sendo alterada pela alimentação. Aproximadamente 90% do anlodipino é convertido em metabólitos inativos, via metabolismo hepático. Sua eliminação do plasma é bifásica, apresentando meia-vida de eliminação de 35 a 50 horas. Os níveis plasmáticos estabilizados são atingidos após o sétimo ou oitavo dia de tratamento. Com administração oral diária crônica, a efetividade anti-hipertensiva é mantida por pelo menos 24 horas.

Sinergen é a combinação dos dois anti-hipertensivos, os quais apresentam ações complementares e sinérgicas. Assim, se obtém o mesmo efeito anti-hipertensivo com doses menores, quando comparados com os componentes isolados, e com menor incidência de efeitos adversos (dose-dependentes).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Sinergen é contraindicado para pacientes com história de angioedema, hereditário ou idiopático; com história de angioedema prévio relacionado a tratamento com Inibidores de enzima de conversão (IECAs) e para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao anlodipino ou outros antagonistas dos canais de cálcio, enalapril ou outros anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora da angiotensina, ou aos demais componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

No infarto do miocárdio ou na intensificação da angina: raramente pacientes com coronariopatia obstrutiva severa desenvolveram (de forma documentada) piora da angina ou infarto agudo do miocárdio, quando iniciaram o uso de antagonistas dos canais de cálcio (anlodipino) ou quando tiveram sua dose aumentada.

Na insuficiência cardíaca congestiva: estudos clínicos com anlodipino em pacientes com classe funcional II/III (NYHA) não demonstraram piora da insuficiência cardíaca, baseados no tempo de exercício, sintomas ou fração de ejeção. Também foi demonstrado que o uso de anlodipino em associação com diuréticos, digital e inibidores da ECA não aumentou a mortalidade e morbidade em pacientes com classe funcional III/IV. Nestes pacientes, a função renal é dependente do sistema renina-angiotensina, sendo que o uso de inibidores da ECA pode estar associado com oligúria, insuficiência renal ou morte.

Estenose aórtica/ Cardiomiopatia Hipertrófica: se ocorrer hipotensão, em tais casos pode ocorrer diminuição da oferta de oxigênio ao miocárdio por constituir uma barreira ao fluxo de sangue para a aorta.

Hipotensão: pode ocorrer na fase inicial do tratamento, devendo a dose ser ajustada. Este efeito pode ocorrer principalmente em pacientes idosos, com disfunção de ventrículo esquerdo ou naqueles com depleção de volume (uso de diuréticos, diálise). **Acidente vascular cerebral isquêmico ou portadores de doença isquêmica cerebral:** Em caso de ocorrência de hipotensão podem ocorrer efeitos deletérios sobre a circulação cerebral.

Cirurgia/anestesia: pode ocorrer uma depleção de volume que, associado ao efeito hipotensor do medicamento, pode levar à hipotensão.

Categoria de risco: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Quando utilizados durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez, os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar toxicidade e até a morte do feto em desenvolvimento.

Também pode ocorrer hipotensão, anemia neonatal, hipercalemia, insuficiência renal e oligohidrânio. Quando houver intenção, suspeita ou confirmação de gravidez, deve-se descontinuar o tratamento com Sinergen e deverá ser reavaliada a escolha da terapia anti-hipertensiva adequada.

Deve-se suspender a amamentação durante o tratamento com Sinergen.

Para as pacientes que pretendem engravidar e que estejam na vigência do tratamento com Sinergen, a terapia anti-hipertensiva adequada deverá ser avaliada em função das características do caso e o paciente deverá ser cientificado dos riscos inerentes ao uso das medicações vigentes.

Uso em crianças: A segurança e eficácia de Sinergen em crianças não foram estabelecidas.

Uso em idosos: deve ser iniciado o tratamento com Sinergen com a menor dose e reajustar se necessário.

Sinergen 2,5 mg + 10 mg e 5,0 mg + 10 mg contém o corante amarelo de tartrazina que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pacientes em uso de diuréticos podem apresentar uma redução excessiva da pressão arterial após início da terapia com Sinergen.

Devido à Sinergen ser uma combinação de dois medicamentos, pode ocorrer interações de qualquer de seus componentes com diversos outros medicamentos. Na lista a seguir, são relacionadas as principais interações para cada um de seus componentes:

a) maleato de enalapril

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: Maior

Efeito da interação: hipercalemia, aumento de risco de comprometimento renal, hipotensão

Medicamento: alisquirreno (uso contraindicado em conjunto).

Efeito da interação: aumento de risco de angioedema.

Medicamento: alteplase.

Efeito da interação: reações de hipersensibilidade (síndrome de Steven-johnson, erupção cutânea, espasmo coronariano anafilático).

Medicamento: alopurinol.

Efeito da interação: hipercalcemia.

Medicamento: amilorida, espironolactona, eplerenona, triantereno.

Efeito da interação: mielossupressão.

Medicamento: azatioprina.

Efeito da interação: anormalidades hematológicas (granulocitopenia, trombocitopenia).

Medicamento: interferon alfa 2a.

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: diminui o efeito antihipertensivo e natriurético.

Medicamento: aceclofenaco, , celecoxibe, dextetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, etodolaco, etofenamato, fentiazaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meclofenamato, meloxicam, naproxeno, nimesulida, piroxicam, rofecoxibe, sulindaco, valdecoxibe, zomepiraco.

Efeito da interação: hipercalcemia.

Medicamento: trimetropina.

Efeito da interação: diminui a efetividade do enalapril

Medicamento: aspirina, rifampicina

Efeito da interação: hipotensão postural (primeira dose)

Medicamento: bumetanida, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, piretanida

Efeito da interação: bradicardia e hipotensão com perda da consciência

Medicamento: bupivacaína

Efeito da interação: toxicidade da clomipramina (confusão, insônia, irritabilidade).

Medicamento: clomipramina.

Efeito da interação: disfunção renal aguda.

Medicamento: ciclosporina.

Efeito da interação: reações nitritoides (rubor facial, náusea, vômito e hipotensão).

Medicamento: aurotiomalato de sódio.

Efeito da interação: acidose hipercalêmica.

Medicamento: metformina.

Efeito da interação: aumento na hipotensão sintomática.

Medicamento: nesiritida.

Efeito da interação: toxicidade por lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão) e/ou nefrotoxicidade.

Substância Química: lítio.

Gravidade: Menor

Efeito da interação: doses elevadas da manutenção de eritropoetina para manter os valores de referência do hematócrito.

Medicamento: epoetina alfa, epoetina beta.

Interação medicamento–substância química

Gravidade: Maior

Efeito da interação: hipercalcemia.

Substância Química: potássio.

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: diminui o efeito antihipertensivo e natriurético.

Mecanismo de ação provável: interferência com a produção de agentes vasodilatadores e prostaglandinas natriuréticas.

Substância Química: ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico, ácido tiaprofênico.

Efeito da interação: hipotensão postural (primeira dose).

Substância Química: ácido etacrínico.

Interação medicamento-planta medicinal

Gravidade: Moderada

Efeito da interação: reduz a efetividade dos inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Planta Medicinal: ephedra (*Ma Huang*, tipo de planta originária da china), yohimbina.

Efeito da interação: aumenta o risco de tosse.

Planta medicinal: capsaicina.

b) besilato de anlodipino

Interação medicamento-medicamento

Gravidade: Maior

Efeito de interação: redução de efeito antiagregante plaquetário.

Medicamento: clopidogrel.

Efeito de interação: aumento da concentração plasmática de anlodipino.

Medicamento: telaprevir.

Efeito de interação: aumento de exposição ao anlodipino.

Medicamento: claritromicina, conivaptano.

Efeito de interação: aumento de risco de toxicidade pelo fentanil.

Medicamento: fentanil.

Efeito de interação: aumento de risco de toxicidade e prolongamento de intervalo QT.

Medicamento: domperidona.

Efeito de interação: interação com substrato CYP3A4.

Medicamento: mitotano, carbamazepina, primidona, piperacina.

Efeito de interação: bradicardia, bloqueio AV e/ou parada sinusal.

Medicamento: dantroleno.

Efeito de interação: hipercalcemia e depressão cardíaca.

Medicamento: amiodarona, atazanavir.

Efeito de interação: aumenta o risco de cardiotoxicidade. (prolongamento QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca).

Medicamento: droperidol.

Gravidade: Moderada

Efeito de interação: hipotensão e/ou bradicardia.

Mecanismo de ação provável: potencializa os efeitos cardiovasculares.

Medicamento: acebutolol, alprenolol, amprenavir, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bucindolol, buflomedil, carvedilol, conivaptana, ciclosporina, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

Efeito de interação: aumenta o risco de toxicidade a ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia).
Medicamento: ciclosporina.

Efeito de interação: aumenta o risco de toxicidade do anlodipino (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico).
Medicamento: dalfopristina, quinupristina.

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino e toxicidade (tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico).
Medicamento: fluconazol, cetoconazol, itraconazol.

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino.
Medicamento: indinavir, delavirdina, fosamprenavir.

Efeito de interação: reduz a eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio.
Medicamento: rifapentina.

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino e toxicidade potencial (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão, arritmia cardíaca).
Medicamento: ritonavir.

Efeito de interação: aumenta o risco de toxicidade do anlodipino (tontura, cefaleia, rubor, edema periférico, hipotensão, arritmia cardíaca).
Medicamento: saquinavir.

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica dos bloqueadores dos canais de cálcio do diidropiridona.
Medicamento: voriconazol.

Gravidade: Menor

Efeito da interação: aumenta o risco de insuficiência cardíaca.
Medicamento: epirubicina.

Efeito de interação: aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal e/ou efeito hipotensivo antagônico.
Medicamento: aceclofenaco, dexcetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, etodolaco, etofenamato, fenoprofen, fentiazac, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meclofenamato, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxaprozín, oxifenbutazona, fenilbutazona, pirazolaco, piroxicam, propifenazona, sulindaco, tenoxicam,

Interação medicamento-substância química

Gravidade: Menor

Efeito de interação: aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal e/ou efeito hipotensivo antagônico.
Substância-Química: ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflumico, ácido tiaprofênico.

Interação medicamento-planta medicinal

Gravidade: Maior

Efeito de interação: reduz a biodisponibilidade dos bloqueadores de canais de cálcio.
Planta Medicinal: Erva de São João (*Hypericum perforatum*)

Gravidade: Moderada

Efeito de interação: reduz o efeito hipotensivo dos bloqueadores de canais de cálcio.
Planta Medicinal: ephedra (*Ma Huang*, tipo de planta originária da china).

Efeito de interação: reduz a eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio.

Planta Medicinal: óleo de menta, yohimbin.

Interação medicamento-alimento

Gravidade: Moderada

Efeito de interação: aumenta a concentração sérica do anlodipino.

Alimento: suco de *grapefruit* (toranja).

Não se conhece a interferência de besilato de anlodipino ou maleato de enalapril em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Atenção: não armazenar este produto em locais quentes e úmidos (ex: banheiro, cozinha, carros, etc.)

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

As cápsula gelatinosa dura de Sinergen 2,5 mg + 10 mg possuem tampa de coloração laranja e corpo de coloração branca contendo pó branco e um comprimido revestido amarelo.

As cápsula gelatinosa dura de Sinergen 5 mg + 10 mg possuem tampa de coloração azul e corpo de coloração branca contendo pó branco e um comprimido revestido amarelo.

As cápsula gelatinosa dura de Sinergen 5,0 mg + 20 mg possuem tampa de coloração amarelo crepúsculo (caramelo) e corpo de coloração branca contendo pó branco e um comprimido revestido vermelho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como a absorção de Sinergen não é afetada pela ingestão de alimentos, pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

Deve-se iniciar a terapêutica com Sinergen de preferência com a menor dose (2,5 mg + 10 mg) e reajustar, se necessário conforme os níveis tensionais observados, recomendando-se um intervalo mínimo de 20 dias para o aumento de dosagem. Dependendo da resposta e do objetivo terapêutico, a dose pode ser alterada para 1 cápsula/dia de Sinergen 5 mg + 10 mg ou 1 cápsula/dia de Sinergen 5 mg + 20 mg.

Pacientes com Insuficiência hepática: recomenda-se cautela ao se administrar Sinergen nestes pacientes devido à meia-vida do anlodipino estar prolongada nestes casos.

Pacientes com Insuficiência renal: Sinergen pode ser usado nas doses habituais nos pacientes com níveis de creatinina sérica de até 3 mg/dl (ou *clearance* de creatinina \geq 30 ml/min). Sinergen (besilato de anlodipino + maleato de enalapril) está contraindicado em pacientes com níveis de creatinina maiores que 3 mg/dl (ou *clearance* de creatinina \leq 30 ml/min).

Para pacientes em diálise, a dose da medicação deve ser monitorada pelos níveis pressóricos durante o período interdialítico. O enalaprilato é removido pela hemodiálise, sendo dialisável a uma taxa de 62 ml/min. **O uso de poliacrilonitrila para a realização da diálise em pacientes em uso de inibidores da enzima conversora pode ocasionar reações anafilactoides graves.** Neste caso é preferível trocar o anti-hipertensivo ou o método dialítico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência de eventos adversos com a combinação fixa de anlodipino e enalapril no estudo EMBATES foi baixa. Os mais frequentes foram a cefaleia (13,5%), a tosse (13,5%), o edema de membros inferiores (11,5%), tontura (3,3%), náuseas (2%) e taquicardia/palpitação (2%), que em geral foram de intensidade leve à moderada, sendo dessa forma bem tolerados. Apenas 4,6% dos pacientes tiveram que interromper o

tratamento anti-hipertensivo por eventos adversos. Os parâmetros bioquímicos de segurança farmacológica não sofreram alterações significativas durante todo o período de seguimento.

A incidência de eventos adversos com a combinação fixa de anlodipino e enalapril no estudo EMBATES foi baixa. Os mais frequentes foram a cefaleia (13,5%), a tosse (13,5%), o edema de membros inferiores (11,5%), tontura (3,3%), náuseas (2%) e taquicardia/palpitação (2%), que em geral foram de intensidade leve à moderada, sendo dessa forma bem tolerados. Apenas 4,6% dos pacientes tiveram que interromper o tratamento anti-hipertensivo por eventos adversos. Os parâmetros bioquímicos de segurança farmacológica não sofreram alterações significativas durante todo o período de seguimento. Para os 101 pacientes que completaram a fase de extensão do estudo EMBATES, com exceção do evento adverso tosse, houve redução da incidência dos demais no tratamento em longo prazo com a combinação fixa de anlodipino e enalapril. Assim, a incidência de edema de tornozelo que era de 15,3% na 16ª semana, reduziu-se para 10,8% ao final do estudo. Do mesmo modo, a incidência de cefaleia diminuiu de 10,8% para 2,7% na semana 48. A incidência de tosse foi de 9% e 10,8% nas semanas 16 e 48, respectivamente.

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): palpitação, hipotensão, taquicardia.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): precordialgia, angina instável.

EFEITOS DERMATOLÓGICOS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): rubor facial.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): rash cutâneo.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): eritema dos membros inferiores, edema facial.

EFEITOS ENDÓCRINOS/METABÓLICOS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): aumento da glicemia.

EFEITOS GASTRINTESTINAIS

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): dor na boca do estômago, vômito.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): dispepsia, diarreia, azia, gastrite.

EFEITOS MUSCULOESQUELÉTICOS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): inchaço dos membros inferiores.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): dor em membros inferiores, formigamento em membros inferiores, varizes.

EFEITOS NEUROLÓGICOS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): cefaleia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): tontura, náusea, cansaço.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): sonolência, vertigem, insônia, depressão e acidente vascular cerebral.

EFEITOS OFTÁLMICOS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): turvação visual.

EFEITOS NO SISTEMA REPRODUTOR

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): disfunção erétil, retenção urinária, diminuição da libido.

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): tosse.

OUTROS

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): mal estar geral.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): fraqueza, boca seca, edema de Quincke.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo

Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

"Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

Devido à vasodilatação, podem ocorrer hipotensão severa e taquicardia. Em caso de superdosagem recente, recomenda-se lavagem gástrica e medidas gerais de suporte (monitorização cardíaca e respiratória, aferições frequentes da pressão arterial), infusão de fluidos e substâncias vasopressoras.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0218

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2014.

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2014	0502714/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	0502714/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/2009	VP e VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 60

		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Correção do item “PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO”, pois equivocadamente houve a omissão da palavra tratamento.	VP	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 60
--	--	---	--	--	---	--	--	----	--