

SINERGEN

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas

2,5 mg + 10 mg

5 mg + 10 mg

5 mg + 20 mg

BULA PARA PACIENTE

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: embalagem com 30 cápsulas.

Cápsulas 5 mg + 10 mg: embalagem com 30 cápsulas.

Cápsulas 5 mg + 20 mg: embalagem com 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 di-hidratado, 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 di-hidratado, 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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento da hipertensão arterial (pressão alta).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Sinergen reduz a pressão arterial através da ação combinada de dois agentes anti-hipertensivos: maleato de enalapril e besilato de anlodipino. O maleato de enalapril pertence à classe de medicamentos chamada Inibidor da Enzima de Conversão de Angiotensina (inibidor da ECA), agindo na inibição da formação de angiotensina II, uma substância produzida pelo organismo e que tem uma potente ação de vasoconstrição. O besilato de anlodipino pertence à classe chamada de bloqueadores dos canais de cálcio, diminuindo a constrição dos vasos e facilitando o trabalho cardíaco.

A maior concentração dos componentes ativos de Sinergen no sangue ocorre entre cerca de 1 hora (enalapril) e 6 horas (anlodipino) após a administração oral.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sinergen não deve ser usado por pessoas com alergia conhecida ao anlodipino, a outros antagonistas dos canais de cálcio, ao enalapril, a outros inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ou aos demais componentes da fórmula.

Caso tenha ocorrido, mesmo que há muito tempo, quadro de alergia que resultou em inchaço da face, boca ou que teve manifestações respiratórias, este medicamento não deve ser utilizado.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Pode ocorrer hipotensão (queda da pressão arterial) no início do tratamento.

Você deve usar este medicamento com cautela se tiver angina (dor no peito); insuficiência cardíaca congestiva; estenose aórtica (doença de uma das válvulas do coração, provocando redução de sua abertura); e se for submetido à cirurgia/anestesia, pois pode ocorrer hipotensão.

Você deve informar ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Sinergen pode afetar ou ser afetado pela interação com outros medicamentos, como: rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos).

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

Uso em idosos: o tratamento deve ser iniciado com a menor dose e se necessário, o médico irá ajustá-la.

Risco de uso por via não recomendada: o medicamento somente deve ser utilizado por via oral.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

I) Interações com enalapril

Gravidade: Maior

a) aumento dos níveis de potássio no sangue, prejuízo de função dos rins, hipotensão (queda de pressão): alisquireno (uso contraindicado em conjunto), amilorida, espironolactona, eplerenona, triantereno, potássio;

b) aumento do risco de reação alérgica grave: alteplase, alopurinol e potássio;

c) distúrbios na produção de células sanguíneas: azatioprina, interferon alfa 2 e potássio.

Gravidade: Moderada

a) diminui o efeito anti-hipertensivo: aceclofenaco, celecoxibe, dextetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, etodolaco, etofenamato, fentiazaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meclofenamato, meloxicam, naproxeno, nimesulida, piroxicam, rofecoxibe, sulindaco, aspirina, rifampicina, valdecoxibe, zomepiraco, aspirina, rifampicina, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico, ácido tiaprofênico, *Ephedra* (*Ma Huang*, tipo de planta originária da China), ioimbina;

b) aumenta o risco de hipotensão: bumetanida, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, indapamida, piretanida, bupivacaína, nesiritide, ácido etacrínico;

c) aumento do risco de toxicidade com lítio: clomipramina;

d) aumento do risco de disfunção renal: ciclosporina;

e) aumento do risco de acidose com alta concentração de potássio: metformina;

f) aumento do risco de reações do tipo rubor facial, náusea, vômitos e queda de pressão: aurotiomalato de sódio;

g) aumenta o risco de tosse: capsaicina.

Gravidade: Menor

a) doses elevadas da manutenção de eritropoetina para manter os valores de referência do hematócrito: epoetina alfa, epoetina beta.

II) Interações com anlodipino

Gravidade: Maior

a) redução do efeito antiagregante plaquetário: clopidogrel;

b) aumento da concentração ou da exposição ao anlodipino: telaprevir, claritromicina e conivaptano;

c) aumento do risco de toxicidade: fentanil;

d) aumento de risco de toxicidade, arritmias cardíacas e prolongamento de intervalo QT (alteração no eletrocardiograma): domperidona, droperidol;

f) bradicardia, alterações da condução átrioventricular: dantroleno;

g) depressão cardíaca e aumento dos níveis de potássio: amiodarona, atazanavir;

h) interferência na metabolização: mitotano, carbamazepina, primidona, piperacina;

i) alterações nos níveis plasmáticos: rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos) e Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*).

Gravidade: Moderada

- a) Pode causar hipotensão ou bradicardia: acebutolol, alprenolol, amprenavir, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bucindolol, buflomedil, carvedilol, conivaptana, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol;
- b) Pode causar aumento de toxicidade à ciclosporina: ciclosporina;
- c) Pode causar tontura, hipotensão, rubor, cefaleia, edema periférico: fluconazol, cetoconazol, itraconazol, indinavir, delavirdina, fosamprenavir, ritonavir, saquinavir, voriconazol, dalfopristina, quinupristina;
- d) Pode causar redução de eficácia do anlodipino: rifapentina;
- e) Pode interferir na concentração do anlodipino: Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*).

Gravidade: Menor

- a) Pode aumentar o risco de hemorragias ou efeito antagônico à redução de pressão: aceclofenaco, dexcetoprofeno, diclofenaco, diflunisal, dipirona, etodolaco, etofenamato, fenoprofen, fentiazac, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lornoxicam, meclofenamato, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxaprozina, oxifenbutazona, fenilbutazona, pirazolaco, piroxicam, propifenazona, sulindaco, tenoxicam, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico, ácido tiaprofênico;
- b) Pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca: epirubicina;
- c) Pode reduzir a eficácia: *Ephedra* (*Ma Huang*, tipo de planta originária da China), óleo de menta, ioimbina, suco de *grapefruit* (toranja).

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

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

Foi demonstrado que anlodipino apresenta passagem para o leite materno em pequenas quantidades. Se está amamentando ou a ponto de iniciar a amamentação, você deve informar ao seu médico antes de tomar Sinergen.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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 cápsulas gelatinosas duras 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 cápsulas gelatinosas duras 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 cápsulas gelatinosas duras de Sinergen 5 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você pode usar este medicamento antes, durante ou após as refeições, pois a absorção de Sinergen não é afetada pela ingestão de alimentos.

Você receberá as orientações de seu médico quanto ao modo de uso a ser adotado; siga-o corretamente.

Seu médico poderá iniciar a terapêutica com Sinergen com a menor dose (2,5 mg + 10 mg) e irá ajustá-la, se necessário.

Seu efeito máximo é observado em cerca de 20 dias.

Dependendo da resposta e do objetivo terapêutico, seu médico poderá alterar a dose para 1 cápsula/dia de Sinergen 5 mg + 10 mg ou 1 cápsula/dia de Sinergen 5 mg + 20 mg.

Insuficiência hepática: recomenda-se cautela ao se administrar Sinergen nestes pacientes devido à meia-vida (tempo de ação de um medicamento no organismo) do anlodipino estar prolongada nestes casos.

Insuficiência renal: Sinergen pode ser usado nas doses habituais nos pacientes com níveis de creatinina sérica (tipo de exame laboratorial que avalia a função renal) de até 3 mg/dl (ou *clearance* de creatinina $\geq$ 30 ml/min). Sinergen 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 (níveis de pressão arterial) durante o período interdialítico (entre as diálises). O enalaprilato (substância ativa que surge da quebra do enalapril no organismo) 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 (tipo de reação alérgica grave). Neste caso é preferível trocar o anti-hipertensivo (medicamento que baixa a pressão arterial) ou o método dialítico (método de diálise).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso uma das doses seja esquecida, se estiver próximo do horário habitual de uso da medicação, você poderá utilizar o medicamento, porém se já estiver próximo do horário da dose seguinte, deverá aguardar o horário da próxima dose e utilizar a medicação da maneira habitual, nunca devendo ser tomada uma dose dobrada em função do esquecimento de doses.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações desagradáveis que podem ocorrer com a medicação são segundo sua frequência:

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.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): rubor facial (vermelhidão na face), inchaço dos membros inferiores, cefaleia (dor de cabeça), tosse.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): palpitação, hipotensão (pressão arterial baixa), taquicardia (aceleração das pulsações do coração), *rash*

cutâneo (erupção na pele), dor na boca do estômago, vômito, dor em membros inferiores, formigamento em membros inferiores, varizes, tontura, náusea (enjoo), cansaço e mal-estar geral.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): precordialgia (dor no peito), angina instável (dor no peito instável), eritema (mancha vermelha na pele) dos membros inferiores, edema facial (inchaço na face), aumento da glicemia (aumento de açúcar no sangue), dispepsia (desconforto digestivo), diarreia, azia, gastrite (inflamação do estômago), sonolência, vertigem, insônia, depressão, acidente vascular cerebral, turvação visual, disfunção erétil, retenção urinária, diminuição da libido, fraqueza, boca seca, edema de Quincke (tipo de inchaço que atinge especialmente lábios, pálpebras, genitália, língua e laringe, embora qualquer parte do corpo possa ser atingida).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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 reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar qualquer tipo de substância para aliviar os sintomas sem procurar socorro médico. Em caso de superdose você deve procurar socorro médico o mais rápido possível e levar a embalagem com a bula do medicamento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS – 1.0573.0586

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann – CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar

São Paulo – SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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
6/8/2014	0639711/14-5	Notificação de Alteração de Texto	6/8/2014	0639711/14-5	Notificação de Alteração de Texto	6/8/2014	Correção do item “PARA QUÊ ESTE	VP	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7

		de Bula – RDC 60/12			de Bula – RDC 60/12		MEDICAMENTO É INDICADO”, pois equivocadamente houve a omissão da palavra tratamento.		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
06/08/2018	0775191/18-5	Alteração de texto de bula – Solicitação Farmacovigilância	NA	NA	NA	-	Bula versão Paciente 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula Versão Profissional da saúde 5. Advertências e	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30

							Precauções 6. Interações Medicamentosas		
15/8/2018	0807301/18-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	-	Bula versão Paciente 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula Versão Profissional da saúde 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30
25/04/2019	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/09/2018	0957629/18-1	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	21/01/2019	Bula versão Paciente III – Dizeres Legais Bula Versão Profissional da saúde 9. Reações Adversas III – Dizeres Legais	VP/VPS	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 30