

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ENIT 10 mg/20 mg comprimidos  
Enalapril maleato/Nitrendipino 10 mg/20 mg

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

10 mg de Enalapril maleato  
20 mg de Nitrendipino

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de Eneas 10 mg/20 mg comprimidos contiene 63,58 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son oblongos, biconvexos de color amarillo y con un grabado “E/N” en una de las caras.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en aquellos pacientes en los que la presión arterial no se controla adecuadamente con enalapril o nitrendipino solos.  
(Ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Puede recomendarse la titulación de dosis con los componentes individuales.  
Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación fija.

*Adultos, incluyendo ancianos:*

La posología recomendada es de un comprimido al día.

*Pacientes con insuficiencia hepática:*

ENIT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver 4.3). En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la monoterapia con enalapril o nitrendipino no está contraindicada, pero no se dispone de información sobre la administración de ENIT en estos casos. Por lo tanto, ENIT debe administrarse con precaución si se indica a estos pacientes (ver 4.4).

*Pacientes con insuficiencia renal:*

ENIT está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) o en pacientes que estén en tratamiento con hemodiálisis (ver 4.3 y 4.4).

#### *Niños y adolescentes:*

No existen datos de administración de ENIT en niños y adolescentes, por lo que se recomienda no administrar a este grupo de pacientes.

Los comprimidos se deben ingerir enteros, sin fraccionarlos o masticarlos, con una cantidad suficiente de agua.

### **4.3. Contraindicaciones**

ENIT no debe utilizarse en:

- Pacientes con hipersensibilidad a enalapril, nitrendipino o a alguno de los excipientes de la especialidad.
- Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o edema angioneurótico hereditario/idiopático.
- El segundo y tercer trimestre del embarazo (ver 4.4 y 4.6)
- Pacientes con condiciones hemodinámicas inestables, especialmente shock cardiovascular, insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo, fase aguda del ictus.
- Pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o unilateral en pacientes monorrenos
- Estenosis de la válvula aórtica o mitral hemodinámicamente relevante y cardiomiopatía hipertrófica.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) y en pacientes en diálisis.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

El uso concomitante de ENIT con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).”

Uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con enit no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### ***Angioedema:***

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA, puede producirse angioedema de las extremidades, cara, labios, membranas mucosas, lengua, glotis o laringe, en especial durante las primeras semanas de tratamiento. En casos aislados, puede presentarse un angioedema severo después de un tratamiento a largo plazo con un inhibidor de la ECA. El tratamiento debe interrumpirse de inmediato.

El angioedema de lengua, glotis o laringe puede ser fatal. Se debe instaurar un tratamiento de urgencia, con hospitalización del paciente y observación por un mínimo de 12 a 24 horas. No debe darse de alta al paciente hasta que hayan desaparecido los síntomas.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de enit. El tratamiento con enit no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

***Neutropenia/agranulocitosis:***

Se han observado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En pacientes con la función renal normal y sin otros factores de complicación adicionales, raramente se ha observado neutropenia. Enalapril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, especialmente cuando existe una insuficiencia renal. Si se utiliza ENIT en tales pacientes, se aconseja supervisar el recuento de glóbulos blancos. Durante el tratamiento todos los pacientes deben ser informados para que notifiquen cualquier signo de infección. ENIT debe ser retirado si se detecta o sospecha neutropenia (número de neutrófilos inferior a 1000/mm<sup>3</sup>).

***Insuficiencia renal:***

En pacientes con insuficiencia renal, se debe supervisar la función renal, particularmente en las semanas iniciales del tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Se debe tener precaución en pacientes con el sistema renina-angiotensina activado.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min; creatinina sérica  $\leq 3$  mg/ml), no es necesario ajustar la dosis, pero se recomienda supervisar la función renal.

En algunos pacientes, la aparición de hipotensión al iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede deteriorar algo más la función renal. En esas circunstancias, se han observado casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversibles.

No se dispone de información sobre la administración de ENIT en pacientes con un trasplante reciente de riñón.

***Proteinuria:***

Los pacientes con una disfunción renal preexistente raramente pueden experimentar proteinuria. En pacientes con proteinuria clínicamente significativa (superior a 1g/día), ENIT podrá administrarse únicamente después de haber sopesado de forma crítica los beneficios frente al riesgo potencial, y realizando regularmente una supervisión de los parámetros clínicos y de laboratorio.

***Insuficiencia hepática:***

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no están contraindicados ni enalapril ni nitrendipino. Puesto que no se dispone de experiencia en la administración de ENIT en estos casos, deberá utilizarse con precaución si se indica a estos pacientes. ENIT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver 4.3).

La eliminación de nitrendipino puede ralentizarse debido a la insuficiencia hepática, especialmente en ancianos, lo que puede causar una hipotensión no deseada.

En casos aislados se ha descrito un síndrome que se inicia con una ictericia colestática que progresa hasta necrosis hepática con resultado fatal. En caso de ictericia o acusado aumento de los enzimas hepáticos, es necesario interrumpir el tratamiento y realizar un seguimiento de los enfermos.

***Hipertensión renovascular/estenosis de las arterias renales (ver 4.3):***

En pacientes con hipertensión renovascular, estenosis arterial renal bilateral preexistente o estenosis arterial unilateral con un solo riñón funcionante, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave y de insuficiencia renal cuando se administran inhibidores de la ECA. Se puede producir pérdida de la función renal con sólo pequeños cambios en creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis arterial renal unilateral.

***Potasio en sangre:***

Los IECAs pueden producir aumentos del potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. Por ello, no se recomienda la administración de

diuréticos ahorradores de potasio o de suplementos de potasio. En caso de que sea necesario el uso concomitante estas sustancias, se controlarán los niveles séricos de potasio.

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

### ***Hipotensión:***

En ciertos casos, ENIT puede producir hipotensión ortostática, riesgo que se incrementa en pacientes con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como casos de depleción de volumen o de sal, debida al uso de diuréticos, dieta pobre en sal, hemodiálisis, diarrea o vómitos; disminución de la función del ventrículo izquierdo; hipertensión renovascular. La depleción de volumen o sal se debe corregir de antemano en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, puede aparecer hipotensión sintomática. La aparición de hipotensión en estos pacientes es más probable si presentan grados mayores de insuficiencia cardíaca, reciben dosis altas de diuréticos de asa y tienen hiponatremia o deterioro de la función renal. Se debe controlar rigurosamente a estos pacientes al inicio del tratamiento. Estas consideraciones pueden aplicarse a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión se debe poner al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para continuar el tratamiento con ENIT, generalmente sin ninguna dificultad, una vez que se han restablecido el volumen circulante y la presión arterial.

### ***Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)***

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

### ***Obstrucción del tracto de salida ventricular:***

En pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo se deben emplear los IECA con cuidado. Si la obstrucción es hemodinámicamente relevante, el maleato de enalapril está contraindicado (ver 4.3).

### ***Tos:***

Se ha informado sobre tos con el uso de IECA. Esta es una tos característica no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento.

### ***Hiperaldosteronismo primario:***

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden, por lo general, a los agentes antihipertensivos, cuyo efecto se basa en la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda la administración de maleato de enalapril.

#### ***Pacientes dializados:***

El uso concomitante de ENIT y membranas de poli-(acrilnitrilo de sodio-2-metilalil sulfonato) de alto flujo como “AN 69” en pacientes en diálisis, puede producir reacciones anafilácticas tales como hinchazón de la cara, enrojecimiento, hipotensión y disnea en los primeros minutos de iniciar la diálisis. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación. ENIT está contraindicado en pacientes en diálisis (ver 4.3).

#### ***Reacciones anafilactoides durante aféresis de LDL/terapia de desensibilización:***

Los pacientes con aféresis de LDL (lipoproteínas de baja densidad) con dextrano sulfato pueden experimentar reacciones anafilactoides con peligro para la vida, cuando toman un IECA. Los pacientes que utilizan un IECA durante una inmunoterapia específica (desensibilización) contra veneno de insectos (p.ej. picadura de abejas o avispas) pueden experimentar reacciones anafilactoides (p.ej. disminución de la presión sanguínea, disnea, vómitos y reacciones cutáneas alérgicas), alguna de las cuales puede poner en peligro la vida. Si es necesaria la aféresis de LDL o una inmunoterapia específica (desensibilización) contra veneno de insectos, el IECA deberá ser temporalmente reemplazado por otro medicamento para la hipertensión o la insuficiencia cardíaca.

#### ***Cirugía/anestesia:***

En pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. En esos casos, si se produce hipotensión y se considera que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

#### ***Fertilidad:***

En casos aislados de fertilización *in vitro*, se ha asociado a los calcioantagonistas como el nitrendipino con cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides que pueden llegar a producir una alteración de la función espermática. En hombres en los que existen antecedentes de fracasos repetidos de paternidad mediante fertilización *in vitro* y en los que no pueda encontrarse otra explicación, los calcioantagonistas deben ser considerados como una razón posible.

#### ***Embarazo:***

No se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A no ser que la terapia con inhibidores de la ECA se considere imprescindible, las pacientes que planean un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga perfil de seguridad de uso durante el embarazo definido. Una vez diagnosticado el embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ECA inmediatamente, y si es apropiado, se debe iniciar una terapia alternativa (ver 4.3 y 4.6).

#### ***Diferencias étnicas:***

Como otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, enalapril, componente de la asociación a dosis fija, es aparentemente menos efectivo en disminuir la presión sanguínea en la población de raza negra que en las demás, posiblemente por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

#### ***Advertencias sobre excipientes:***

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia en Lapp lactasa o síndrome de mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto antihipertensivo de ENIT puede verse potenciado por otros fármacos antihipertensivos como diuréticos, betabloqueantes o agentes bloqueadores alfaadrenérgicos como prazosina.

Además pueden producirse las siguientes interacciones debidas a uno u otro de los componentes de la asociación:

##### Enalapril maleato

##### Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

##### Combinaciones que deben ser utilizadas con precaución

##### *Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio*

Los IECAs disminuyen la pérdida de potasio producida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio y otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio sérico (ej., heparina) pueden presentar efectos aditivos en la concentración de potasio sérico, especialmente en pacientes con la función renal alterada.

Si está indicado el uso concomitante debido a hipocaliemia demostrada, deben utilizarse con precaución y con supervisión frecuente del potasio sérico (ver 4.4).

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con enit. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando enit se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de enit con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con un controles frecuentes del potasio en sangre.

##### *Litio*

No se recomienda la combinación de enalapril con litio debido al riesgo de incremento importante en los niveles séricos de litio, con neurotoxicidad severa. Si se administran al mismo tiempo sales de litio, se deben vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

##### *Antiinflamatorios no esteroideos*

Los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo en el aumento del potasio sérico, y pueden disminuir la función renal. Cuando se administra a pacientes ancianos o deshidratados, esta combinación puede producir una insuficiencia renal aguda debido a una acción directa en la filtración glomerular. Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA.

##### *Antidiabéticos orales*

La administración de enalapril puede potenciar el efecto hipoglucemiante de estas sustancias, por lo que debe intensificarse la supervisión de la glucemia.

#### *Baclofeno*

Puede incrementar la actividad antihipertensiva. Si fuera necesario, se supervisará la presión sanguínea y se ajustará la dosis.

#### *Antipsicóticos*

La administración conjunta de estos fármacos puede producir hipotensión postural.

#### *Antidepresivos*

La administración conjunta con antidepresivos tricíclicos puede producir hipotensión postural.

#### *Alopurinol, fármacos citostáticos, inmunosupresores, corticosteroides sistémicos, procainamida*

Pueden producir leucopenia.

#### *Ciclosporina*

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

#### *Heparina*

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

#### ***Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)***

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### *Combinaciones a considerar*

##### *Amifostina*

Aumento del efecto antihipertensivo.

##### *Nitrendipino*

##### *Cimetidina y ranitidina*

Cimetidina y, en menor medida ranitidina, pueden aumentar los niveles plasmáticos de nitrendipino pero se desconoce la relevancia clínica de estos efectos.

##### *Digoxina*

Enalapril ha sido administrado junto a digoxina sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. La administración simultánea de nitrendipino y digoxina puede producir un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser observados para detectar síntomas de sobredosis por digoxina o bien, deben supervisarse los niveles plasmáticos de digoxina.

##### *Relajantes musculares*

La administración de nitrendipino puede potenciar la duración y la intensidad del efecto de los relajantes musculares como pancuronio.

El zumo de pomelo inhibe el metabolismo oxidativo del nitrendipino. La ingestión simultánea de éste último con zumo de pomelo aumenta su concentración plasmática, lo que puede incrementar el efecto hipotensor del preparado.

El nitrendipino es metabolizado por el sistema citocromo P450 3A4, localizado en la mucosa intestinal y en el hígado. Los fármacos inductores de este sistema enzimático tales como anticonvulsivantes (ej., fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) y rifampicina, pueden conllevar una reducción importante de la biodisponibilidad de nitrendipino. Por otro lado, los fármacos inhibidores de este sistema enzimático (imidazoles antifúngicos como itraconazol y otros) pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de nitrendipino.

#### *Betabloqueantes*

Nitrendipino y los fármacos betabloqueantes presentan efectos sinérgicos. Este hecho es de especial relevancia en pacientes cuyas reacciones vasculares simpáticas no pueden compensarse en caso de un tratamiento adicional con betabloqueantes, por lo que se recomienda precaución.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo (ver 4.4). El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre de embarazo está contraindicado ver 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no es concluyente; sin embargo, no se puede descartar un pequeño incremento en el riesgo. A no ser que continuar con la terapia con inhibidores de la ECA se considere imprescindible, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga perfil de seguridad de uso durante el embarazo definido. Una vez diagnosticado el embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ECA inmediatamente, y si es apropiado, se debe iniciar una terapia alternativa. Se ha demostrado que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres de embarazo induce fetotoxicidad (función renal reducida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipercalemia) (ver 5.3).

Se ha producido oligohidramnios materno, probablemente ocasionando un descenso en la función renal fetal, y puede provocar contracturas en las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico.

Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar una verificación por ultrasonidos de la función renal y del cerebro. Los bebés cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deberán ser vigilados cuidadosamente por si se produce hipotensión (ver 4.3 y 4.4)

### Lactancia

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados que demuestran muy bajas concentraciones en la leche materna (ver 5.2). Aunque se considera que estas concentraciones son clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de ENIT durante la lactancia en bebés prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no se dispone de suficiente experiencia clínica. En el caso de bebés mayores, el uso de ENIT durante la lactancia puede



ser considerado si este tratamiento es necesario para la madre y se vigila la aparición de efectos adversos en el niño.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La administración de ENIT puede producir algunas reacciones adversas que disminuyan el estado de alerta, dificultando la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Esto es particularmente importante al inicio del tratamiento, cuando se cambia el tratamiento y/o con el consumo de alcohol. Por ello, se recomienda precaución hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas observadas tras la administración de ENIT son similares a las descritas para cada uno de los componentes por separado.

Las más frecuentes (1-10%) son: enrojecimiento facial, edema, cefalea y tos.

Reacciones adversas poco frecuentes (0,1-1%) son: mareo, taquicardia, erupción eritematosa, náusea, dispepsia e hipotensión. Muy escasas (<0,01%) son: en ensayos clínicos se han detectado casos aislados de astenia, hipotermia, palpitación, isquemia periférica, hematuria, faringitis, traqueitis, disnea, distensión abdominal, aumento de enzimas hepáticas, hipocaliemia, somnolencia, parestesias, temblor y calambres que se han considerado como posiblemente relacionados con la administración de ENIT.

Las siguientes reacciones adversas se han asociado con el uso de uno u otro fármaco en monoterapia:

##### Enalapril maleato

###### *Sistema cardiovascular:*

Ocasionalmente: hipotensión y/o ortostasis con síntomas tales como mareos, debilidad, alteraciones visuales y raramente síncope, especialmente al inicio de la terapia y en pacientes con deficiencia de sales y/o fluidos, insuficiencia cardíaca, hipertensión severa o renal grave, e incluso también tras un aumento de la dosis de enalapril maleato y/o diuréticos.

Casos aislados: en conexión con una marcada disminución de la presión sanguínea: taquicardia, palpitations, arritmias cardíacas, bradicardia sinusal, fibrilación auricular, dolor torácico, angina de pecho, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, accidente cerebro vascular, parada cardíaca. Embolia e infarto pulmonar, edema pulmonar.

###### *Riñón:*

Ocasionalmente: aparición de alteraciones o deterioro de la función renal, en casos aislados, progresión hasta insuficiencia renal aguda.

Raramente: oliguria, proteinuria, en algunos casos con un deterioro simultáneo de la función renal, dolor en el costado.

###### *Tracto respiratorio:*

Ocasionalmente: Tos seca, dolor de garganta, ronquera, bronquitis.

Raramente: disnea, sinusitis, rinitis

Casos aislados: broncoespasmo/asma, infiltrados pulmonares, estomatitis, glositis, sequedad de boca, neumonía, edema angioneurótico en laringe, faringe y/o lengua, causando una obstrucción de las vías aéreas fatal en casos individuales, con mayor incidencia en la población de raza negra.

###### *Tracto gastrointestinal/hígado:*

Ocasionalmente: náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, problemas digestivos

Raramente: vómitos, diarrea, constipación, pérdida de apetito.

Casos aislados: trastornos de la función hepática, hepatitis, insuficiencia hepática, pancreatitis, íleo, estomatitis, glositis, síndrome que se inicia con ictericia colestática y progresa hasta necrosis hepática con resultado fatal en algunos casos.

*Endocrinos:*

Casos aislados: ginecomastia

*Piel, vasos:*

Ocasionalmente: reacciones alérgicas de la piel tales como exantema.

Raramente: urticaria, prurito, edema angioneurótico de labios, cara y/o extremidades.

Casos aislados: reacciones cutáneas graves tales como pénfigo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica; alteraciones como psoriasis, fotosensibilidad, enrojecimiento, diaforesis, alopecia, onicólisis y empeoramiento de la enfermedad de Raynaud. Las reacciones cutáneas pueden estar acompañadas de fiebre, mialgia/miositis, artralgia/artritis, vasculitis, serositis, eosinofilia, leucocitosis, niveles aumentados de ESR y/o aumento del título de ANA. Si se sospecha de una reacción cutánea grave, debe interrumpirse el tratamiento.

*Sistema nervioso:*

Ocasionalmente: dolor de cabeza, fatiga

Raramente: vértigo, depresión, trastornos del sueño, impotencia, neuropatía periférica con parestesia, trastorno del equilibrio, calambres musculares, nerviosismo, confusión.

*Órganos de los sentidos:*

Raramente: tinnitus, visión borrosa, alteraciones en la percepción del gusto o pérdida temporal del gusto, anosmia, sequedad de ojos, lagrimeo.

*Parámetros de laboratorio:*

Ocasionalmente: Reducción de la hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas o leucocitos.

Raramente: especialmente en pacientes con disfunción renal, enfermedad del colágeno o en aquellos que reciben alopurinol, procainamida o inmunosupresores, anemia, trombopenia, neutropenia, eosinofilia (en casos aislados agranulocitosis o pancitopenia); especialmente en pacientes con disfunción renal, insuficiencia cardíaca grave e hipertensión renovascular, aumento de las concentraciones séricas de urea, creatinina y potasio, disminución de la concentración sérica de sodio, hipercaliemia (en pacientes diabéticos), aumento de la excreción de albúmina en orina.

Casos aislados: hemólisis/anemia hemolítica (también en conexión con el déficit de la G-6-PDH), aumento de las concentraciones de bilirrubina y enzimas hepáticas.

Nitrendipino

*Generales:*

Ocasionalmente: astenia, síntomas gripales.

*Cardiovasculares:*

Ocasionalmente: arritmia, taquicardia, palpitación, edema periférico, enrojecimiento facial, vasodilatación.

Raramente: hipotensión, angina de pecho, dolor torácico

*Digestivos:*

Ocasionalmente: náuseas, diarrea

Raramente: dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos. Casos aislados: hiperplasia gingival.

*Endocrinos:*

Casos aislados: ginecomastia.

*Hematológicos:*

Casos aislados: leucopenia, agranulocitosis.

*Musculoesqueléticos:*

Raramente: mialgia.

*Sistema nervioso central:*

Ocasionalmente: cefalea

Raramente: nerviosismo, parestesia, temblores, vértigo.

*Respiratorios:*

Raramente: disnea.

*Cutáneos:*

Raramente: prurito, erupción, urticaria.

*Órganos de los sentidos:*

Raramente: alteración de la visión.

*Uro-genitales:*

Casos aislados: aumento de la frecuencia urinaria, poliuria.

*Parámetros de laboratorio:*

Casos aislados: aumento de los valores de enzimas hepáticas

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### 4.9. Sobredosis

Hasta el momento, no se han descrito casos de sobredosis con esta asociación.

La manifestación más probable de sobredosis con ENIT sería hipotensión.

Tratamiento

Detoxificación primaria con lavado gástrico, administración de adsorbentes y/o sulfato sódico (si es posible durante los primeros 30 minutos). Monitorización de las funciones vitales. En caso de hipotensión, el paciente debe colocarse en posición de shock e inicialmente debe realizarse la reposición

de sales y fluidos. Si no hay respuesta, deben administrarse catecolaminas por vía intravenosa. Puede considerarse el tratamiento con angiotensina II.

La bradicardia debe tratarse con la administración de atropina. Puede considerarse el uso de un marcapasos.

Las concentraciones de electrolitos y de creatinina sérica deben ser supervisadas constantemente.

Enalapril es dializable a una velocidad de 62 ml/min, pero debe evitarse el uso de membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo (ver 4.4).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ECA) y bloqueantes de los canales de calcio.

Código ATC: C09B B06

Los dos principios activos de ENIT poseen acciones antihipertensivas complementarias.

La ECA es una peptidildipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia presora angiotensina II. Una vez absorbido, enalapril es transformado por hidrólisis en enalaprilato, sustancia que inhibe a la ECA. Esta inhibición da por resultado una disminución de la angiotensina II en el plasma, lo cual ocasiona un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir el mecanismo de retroacción negativa para la liberación de renina) y una disminución de la secreción de aldosterona.

Aunque se cree que el mecanismo por el que enalapril disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial, enalapril tiene acción antihipertensiva aún en los casos de hipertensión con renina baja.

La administración de enalapril por tiempo prolongado a pacientes con hipertensión esencial e insuficiencia renal puede ir acompañada de una mejoría de la función renal manifestada por un aumento de la tasa de filtración glomerular.

El nitrendipino es un calcioantagonista del grupo de las dihidropiridinas 1-4 que actúa como agente antihipertensivo. El mecanismo de acción del nitrendipino reside en la inhibición del flujo de iones de calcio al tejido muscular liso vascular. Esto conlleva los efectos farmacológicos siguientes: protección contra un flujo aumentado de calcio en el tejido, inhibición de la contracción muscular vascular dependiente del calcio miogénico, reducción de la resistencia periférica vascular, disminución de la presión arterial patológicamente alta, efecto natriurético suave, particularmente al inicio del tratamiento.

En los ensayos clínicos en fase III llevados a cabo con ENIT en pacientes hipertensos que no respondían a monoterapia con 10 mg de enalapril o con 20 mg de nitrendipino, se observó una mayor eficacia de ENIT tanto en la reducción de la presión arterial diastólica como sistólica, así como en la tasa de respuesta al tratamiento.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.”

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. La cantidad absorbida representa el 60% de la dosis administrada y no se ve influenciada por la ingestión de alimentos.

La unión a proteínas plasmáticas es del 50-60%.

Tras su absorción, enalapril se convierte rápida y extensamente por hidrólisis en enalaprilato, que es un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero tres a cuatro horas después de la administración de una dosis de enalapril por vía oral. El enalaprilato es excretado principalmente por vía renal. Los componentes principales en la orina son enalaprilato, que representa aproximadamente un 40% de la dosis administrada, y enalapril intacto. Excepto por su conversión en enalaprilato no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa de enalapril.

La curva de concentración sérica de enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión con la ECA. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio estacionario al cuarto día de administración de enalapril. La semivida efectiva para la acumulación de enalaprilato tras la administración de dosis repetidas de enalapril por vía oral es de 11 horas. El porcentaje de absorción y de hidrólisis de enalapril es similar con todas las dosis terapéuticas recomendadas.

*Lactancia:* Tras la administración de una dosis oral única de 20 mg en cinco mujeres tras el parto, la concentración máxima media de enalapril en leche fue de 1,7 µg/L (rango entre 0,54 y 5,9 µg/L) a las 4-6 horas de las dosis. La concentración media de enalaprilato fue de 1,7 µg/L (rango entre 1,2 y 2,3 µg/L); se observaron picos a diferentes tiempos a lo largo de un período de 24 horas. Utilizando los datos de concentración máxima en leche, la ingesta máxima estimada de un lactante alimentado exclusivamente con leche materna sería de alrededor de 0,16 % de la dosis materna ajustada al peso. Una mujer que se tomara enalapril 10 mg por vía oral diariamente durante 11 meses tendría una concentración máxima en leche de 2 µg/L a las 4 horas de la dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 µg/L a las 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato determinada en leche durante un período de 24 horas fue de 1,44 µg/L y 0,63 µg/L, respectivamente. Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables (<0,2 µg/L) a las 4 horas de una administración única de 5 mg en una madre y 10 mg en otras

dos; los niveles de enalapril no se determinaron.

El nitrendipino se absorbe con rapidez y casi completamente (88%). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 3 horas después de la administración.

La biodisponibilidad es del 20-30% debido a un considerable efecto de primer paso. El nitrendipino se une a las proteínas plasmáticas (albúmina) entre el 96-98%, por lo tanto no es dializable. El volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario es aproximadamente 5-9 l/kg, así que la hemoperfusión o la plasmaféresis no son eficaces.

El nitrendipino se metaboliza casi completamente en el hígado, principalmente por procesos oxidativos. Los metabolitos son inactivos. Menos del 0,1% de la dosis oral se excreta como nitrendipino inalterado en la orina. El nitrendipino se excreta principalmente por vía renal en forma de metabolitos (alrededor del 77% de la dosis oral), y el resto por la vía biliar con las heces.

La semivida de eliminación de nitrendipino comprimidos es entre 8 y 12 h. No se ha observado acumulación del principio activo o de sus metabolitos. En pacientes con enfermedad hepática crónica, puesto que el nitrendipino se elimina principalmente por vía metabólica, se observaron niveles plasmáticos elevados. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal alterada.

Los resultados de los estudios de interacción en voluntarios sanos, cuando se administraron conjuntamente enalapril y nitrendipino, no mostraron interacción para nitrendipino.

La biodisponibilidad de enalaprilato fue ligeramente superior tras la administración de la combinación pero este hecho no parece tener relevancia clínica. En comparación con la combinación libre, la biodisponibilidad de nitrendipino aumenta cuando es administrado como combinación fija.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de la farmacología de seguridad, reprotoxicidad, genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación del enalapril y nitrendipino (1:2).

En los estudios de toxicidad a dosis única y a dosis repetidas (26 semanas) llevados a cabo en rata y perro con el enalapril y nitrendipino (1:1) a dosis tolerables, no se observaron diferencias en la aparición de efectos tóxicos con la administración de ambos principios activos en asociación, respecto a los efectos tóxicos descritos tras la administración de cada uno de los componentes por separado.

Enalapril y nitrendipino son principios activos conocidos, con un uso bien establecido en terapéutica, los cuales no presentan evidencia de potencial mutágeno y carcinogénico, por lo que no es de esperar que esta asociación presente un riesgo potencial añadido.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidrogenocarbonato de sodio.  
Lactosa monohidrato.  
Celulosa microcristalina.  
Almidón de maíz.

Povidona.  
Laurilsulfato de sodio.  
Estearato de magnesio.

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

Blister Aluminio/Aluminio: 3 años. Strip Aluminio/Aluminio: 2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Placas de blister formadas por una lámina de complejo de poliamida-PVC-aluminio y una lámina de aluminio o tiras constituidas por dos láminas de aluminio.

Envase conteniendo 20 comprimidos

Envase conteniendo 30 comprimidos

Envase conteniendo 50 comprimidos

Envase conteniendo 60 comprimidos

Envase conteniendo 100 comprimidos

Envase conteniendo 300 comprimidos

Envase conteniendo 500 comprimidos

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

FERRER INTERNACIONAL S.A.  
Gran Vía de Carlos III, 94  
08028 – Barcelona  
ESPAÑA

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

64.506

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Enero 2002 / Marzo 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2019