



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº = 14233

BUENOS AIRES, 29 DIC 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015752-16-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FERRER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENEAS / ENALAPRIL MALEATO - NITRENDIPINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ENALAPRIL MALEATO 10,00 mg - NITRENDIPINO 20,00 mg; aprobada por Certificado Nº 56.735.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VR
L
A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°
=14233

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha
tomado la intervención de su competencia..

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de
2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el
paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ENEAS /
ENALAPRIL MALEATO - NITRENDIPINO, Forma farmacéutica y
concentración: COMPRIMIDO, ENALAPRIL MALEATO 10,00 mg -
NITRENDIPINO 20,00 mg, aprobada por Certificado N° 56.735 y
Disposición N° 3406/12, propiedad de la firma FERRER ARGENTINA S.A.,
cuyos textos constan de fojas 64 a 87, para la información para el
paciente y de fojas 16 a 63, para los prospectos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **14233**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3406/12 los prospectos autorizados por las fojas 16 a 31 y la información para el paciente autorizada por las fojas 64 a 71, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.735 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015752-16-5

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

14233

Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **-14233** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.735 y de acuerdo a lo solicitado por la firma FERRER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ENEAS / ENALAPRIL MALEATO - NITRENDIPINO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ENALAPRIL MALEATO 10,00 mg - NITRENDIPINO 20,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3406/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003649-10-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 3406/12.	Prospectos de fs. 16 a 63, corresponde desglosar de fs. 16 a 31. Información para el paciente de fs. 64 a 87, corresponde desglosar de fs. 64 a 71.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma FERRER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización Nº 56.735 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....del mes de..... **29 DIC 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-015752-16-5

DISPOSICIÓN Nº

= 14233

Jfs,

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
Dr. ROBERTO LEON
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

PROYECTO DE PROSPECTO

14233



29 DIC 2016

ENEAS 10 mg/20 mg comprimidos
Enalapril maleato/Nitrendipino 10 mg/20 mg
Uso oral
Industria Española
Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Enalapril maleato	10,00 mg
Nitrendipino	20,00 mg
Excipientes:	
Hidrógeno carbona sódico	5,00 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Almidón de maíz	20,00 mg
Lauril Sulfato sódico	8,00 mg
Povidona K-25	6,00 mg
Estearato magnésico	1,20 mg
Lactosa monohidrato	63,58 mg
Agua Purificada	33,00 mg

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

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

DATOS CLÍNICOS

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 Eneas 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 ENEAS 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 ENEAS tanto en la reducción de la presión arterial diastólica como sistólica, así como en la tasa de respuesta al tratamiento.

En los ensayos clínicos en fase III llevados a cabo con ENEAS 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 ENEAS 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.

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.

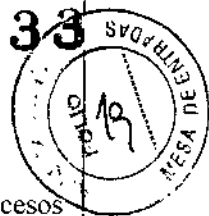
La curva de concentración sérica de enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión con la ECA. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio estacionario al cuarto día de administración de enalapril. 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 $\mu\text{g/L}$ (rango entre 0,54 y 5,9 $\mu\text{g/L}$) a las 4-6 horas de las dosis. La concentración media de enalaprilato fue de 1,7 $\mu\text{g/L}$ (rango entre 1,2 y 2,3 $\mu\text{g/L}$); 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 $\mu\text{g/L}$ a las 4 horas de la dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 $\mu\text{g/L}$ 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 $\mu\text{g/L}$ y 0,63 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables ($<0,2 \mu\text{g/L}$) 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.

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.

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.

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:

ENEAS está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. 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 ENEAS en

M4288



estos casos. Por lo tanto, ENEAS debe administrarse con precaución si se indica a estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal:

ENEAS 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.

Niños y adolescentes:

No existen datos de administración de ENEAS 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.

Contraindicaciones

ENEAS 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
- 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 ENEAS con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver secciones).

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.

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 ENEAS 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. ENEAS debe ser retirado si se detecta o sospecha neutropenia (número de neutrófilos inferior a $1000/\text{mm}^3$).

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 ≤ 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 ENEAS 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), ENEAS 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 ENEAS en estos casos, deberá utilizarse con precaución si se indica a estos pacientes. ENEAS está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

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:

En pacientes con hipertensión renovascular, estenosis arterial renal bilateral preexistente o estenosis arterial unilateral con un solo riñón funcionando, 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.

Hipercaliemia:

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.

Hipotensión:

En ciertos casos, ENEAS 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 ENEAS, 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 esta 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 Eneas y membranas de poli-(acrilonitrilo 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. ENEAS está contraindicado en pacientes en diálisis

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 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.

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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto antihipertensivo de Eneas 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**Combinaciones que deben ser utilizadas con precaución*****Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de 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).

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.

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

Combinaciones a considerar



BR4200



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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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

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).

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

Lactancia:

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados que demuestran muy bajas concentraciones en la leche materna. Aunque se considera que estas concentraciones son clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de ENEAS 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 ENEAS 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La administración de Eneas 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.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas tras la administración de Eneas 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, traqueítis, disnea, distensión abdominal, aumento de enzimas hepáticas, hipocaliemia, somnolencia, parestesias, temblor y calambres que se han considerado como posiblemente relacionados con la administración de Eneas.

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, palpitaciones, 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 angioncurótico 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, hipercalemia (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.

414233



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 hepáticos

Sobredosis

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

La manifestación más probable de sobredosis con ENEAS 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.

En los ensayos clínicos en fase III llevados a cabo con ENEAS 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 ENEAS tanto en la reducción de la presión arterial diastólica como sistólica, así como en la tasa de respuesta al tratamiento.

Incompatibilidades

No procede.

Período de validez

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

14233



Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

Naturaleza y contenido del recipiente

Placas de blíster 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 Uso exclusivo en Hospitales

Envase conteniendo 300 comprimidos Uso exclusivo en Hospitales

Envase conteniendo 500 comprimidos Uso exclusivo en Hospitales

Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN ARGENTINA

FERRER ARGENTINA S.A.

Arismendi 2441, (1427DLA) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono / Fax 4522-2879

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° **56735**

RESPONSABLE DE FABRICACION:

FERRER INTERNACIONAL S.A.

Joan Buscallá, 1-9

08173 Sant Cugat del Vallès

Barcelona

España

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR:

FERRER ARGENTINA S.A.

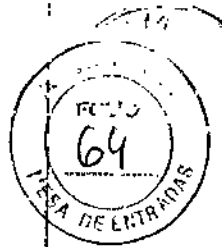
Número de Legajo 7371/0023/021

Arismendi 2441, (1427DLA) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono / Fax 4522-2879

Director Técnico: Farmacéutico Pablo Martín Kearney, MN 13059

4233



Información para el Paciente

ENEAS 10 mg/20 mg comprimidos

Enalapril maleato/Nitrendipino

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. personalmente y no debe darlo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Eneas y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eneas
3. Cómo tomar Eneas
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eneas
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eneas y para qué se utiliza

Enalapril maleato pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (inhibidores de la ECA). Nitrendipino pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas de los canales de calcio.

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no se controlan adecuadamente con enalapril o nitrendipino solos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Eneas

No tome Eneas

- Si Ud. es alérgico (hipersensible) a enalapril maleato, nitrendipino o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver composición en sección 6).
- Si Ud. ha padecido reacciones alérgicas a medicamentos similares.
- Si Ud. está embarazada de más de 3 meses. (Es también mejor evitar Eneas en las primeras etapas del embarazo – ver sección de embarazo y lactancia).

- Si Ud. padece shock cardiovascular, insuficiencia cardíaca, y si le han diagnosticado en los días previos una angina de pecho, un infarto cardíaco o un infarto cerebral.
- Si Ud. padece insuficiencia renal grave o estar en tratamiento con hemodiálisis.
- Si Ud. padece insuficiencia hepática grave.
- Si Ud. padece enfermedades causadas por estrechamiento de las válvulas del corazón.
- Si Ud. padece estrechamiento de las arterias renales.
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén.
- En caso de niños y adolescentes.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Eneas

- Si Ud. experimenta hinchazón de la cara, labios, lengua y/o laringe, deberá interrumpir de inmediato el tratamiento y comunicarlo a su médico inmediatamente.
- Si Ud. padece una enfermedad del tejido conectivo afectando al sistema vascular (enfermedad vascular del colágeno), si Ud. recibe una terapia que reduce el sistema de defensa del cuerpo (terapia inmunosupresora) y/o recibe un tratamiento con alopurinol o procainamida, especialmente si Ud. tiene la función renal deteriorada. Su médico monitorizará con regularidad su conteaje de células sanguíneas blancas.
- Si Ud. padece enfermedad del riñón, su médico puede considerar necesario realizar ciertas pruebas durante el tratamiento con este medicamento.
- Si Ud. padece una leve o moderada limitación de su función hepática.
- Si Ud. piensa que está embarazada (o pudiera quedarse), deberá comunicarlo a su médico. No se recomienda administrar Eneas en los primeros meses del embarazo, y no debe ser tomado si Ud. está embarazada de más de 3 meses, ya que podría causar daños graves a su bebé si se utiliza en esta etapa (ver sección de embarazo y lactancia).
- Si Ud. experimenta fiebre o infección durante el tratamiento, deberá comunicarlo a su médico lo antes posible.
- Si Ud. tiene problemas de corazón.
- Si Ud. está en tratamiento debido a una alteración grave del metabolismo (LDL-aféresis) o debido a una respuesta alérgica a picadura de insectos (terapia inmune), porque puede sufrir reacciones de hipersensibilidad que puede poner en peligro su vida. Su médico debe sustituir temporalmente Eneas por otro medicamento para la hipertensión arterial.
- Si Ud. presenta efectos secundarios al inicio del tratamiento
- Si sufre pérdida de líquidos por uso de medicamentos diuréticos, diarrea o vómitos; por dieta pobre en sal, o por otras causas, ya que puede notar sensación de mareo al cambiar bruscamente de posición.
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskirén



Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado "No tome Eneas".

Consulte a su médico, incluso si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubiera ocurrido alguna vez.

Durante el tratamiento con Eneas su médico va a realizarle pruebas médicas con regularidad. Cumpla con las visitas médicas establecidas por su médico.

Toma de Eneas con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) o aliskirén (ver también la información bajo los encabezados "No tome Eneas" y "Advertencias y precauciones").

Eneas puede aumentar el efecto de otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial.

- No tome Eneas con

- diuréticos ahorradores de potasio (un tipo de diuréticos que pueden incrementar los niveles de potasio).
- suplementos de potasio (sustitutivos de la sal que contienen potasio).
- u otros medicamentos que incrementan los niveles plasmáticos de potasio.

- Tenga especial cuidado si Ud. está siendo tratado con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Litio (a medicamento utilizado para tratar algunos tipos de enfermedades psiquiátricas).
- relajantes musculares (un tipo de medicamentos utilizados para aliviar síntomas como los espasmos musculares).
- antiinflamatorios no esteroideos (un tipo de medicamentos utilizados para aliviar el dolor, hinchazón y otros síntomas de la inflamación).
- antidiabéticos orales.
- baclofeno (un medicamento utilizado para tratar la espasticidad).
- antipsicóticos (un tipo de medicamentos para tratar algunos tipos de trastornos psiquiátricos).
- antidepresivos.
- alopurinol (un medicamento utilizado para tratamiento la gota crónica).
- citostáticos (un tipo de medicamentos utilizados para tratar enfermedades malignas, como el cáncer).
- Inmunosupresores (un tipo de medicamentos utilizados para provocar la

supresión del sistema inmune (utilizados para prevenir el rechazo de los órganos transplantados).

- glucocorticoides sistémicos.
- procainamida (un medicamento utilizado para tratar las arritmias cardíacas).
- amifostina (un medicamento utilizado durante el tratamiento de algunos tipos de enfermedades malignas, como el cáncer).
- cimetidina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la úlcera duodenal o gástrica).
- ranitidina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la úlcera duodenal o gástrica).
- digoxina (un medicamento utilizado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva).
- anticonvulsivantes.
- rifampicina (un antibiótico).
- y medicamentos para el tratamiento de infecciones causadas por hongos.

Toma de Eneas con alimentos y bebidas

Eneas se puede tomar con las comidas.

No debe tomar zumo de pomelo al mismo tiempo que Eneas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Ud. debe informar a su médico si está (o piensa que pudiera estar) embarazada. Su médico normalmente le aconsejará que interrumpa el tratamiento con Eneas antes de quedarse embarazada o tan pronto sepa que está embarazada y le aconsejará que tome otro medicamento en lugar de Eneas. No se recomienda tomar Eneas en las etapas iniciales del embarazo, y no debe ser tomado cuando el embarazo es de más de tres meses, ya que puede causar daños graves a su bebé si se utiliza tras el tercer mes de embarazo.

Lactancia

Informe a su médico si Ud. está en período de lactancia o a punto de empezar. No se recomienda Eneas para madres que están en período de lactancia, y su médico debe prescribirle otro tratamiento si Ud. tiene previsto estar en esta situación, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.

Fertilidad

En casos aislados de fertilización *in vitro*, se ha asociado a nitrendipino, una de las sustancias activas de Eneas, con una alteración de la función espermática. En hombres, en casos en los que se produce una repetida paternidad fallida de la fertilización *in vitro*, y cuando no existe otra explicación, se puede pensar en Eneas como posible causa.





Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede alterar su capacidad para conducir o utilizar máquinas al inicio del tratamiento, por lo que se recomienda precaución en esta etapa.

Eneas contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Eneas

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Recuerde tomar su medicamento.

Su médico le indicará la duración del tratamiento con Eneas. No suspenda el tratamiento antes.

La dosis recomendada es 1 comprimido al día, tragado con un poco de agua. Los comprimidos deben ser ingeridos enteros, sin fraccionarlos o masticarlos.

Si usted toma más Eneas del que debe

Si Ud. ha tomado más Eneas del que debiera podrá sufrir una disminución excesiva de la presión arterial.

Si olvidó tomar Eneas

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Eneas

No interrumpa el tratamiento a no ser que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos Eneas puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- **Reacciones adversas habituales (frecuentes, 1-10%):** dolor de cabeza, enrojecimiento facial, tos e hinchazón de las piernas.

- **Reacciones adversas poco frecuentes (0,1-1%):** mareo, taquicardia, rubores, nauseas, molestias digestivas e hipotensión.
- **Muy raras (<0.01%):** Casos aislados de debilidad, hipotermia, palpitación, isquemia periférica, sangre en orina, faringitis, traqueitis, dificultad respiratoria, distensión abdominal, alteración del las pruebas analíticas hepáticas, alteración de los niveles de potasio en sangre, somnolencia, sensación de hormigueo, temblor y calambres.

Las siguientes reacciones adversas pueden producirse ya que se han asociado con el uso de cualquiera de las sustancias activas (Enalapril o Nitrendipino) en monoterapia:

General:

Ocasionalmente: síntomas de gripe.

Sistema cardiovascular:

Ocasionalmente insuficiencia cardiaca, hipertensión, pérdida de conocimiento, arritmias, vasodilatación.

Raramente (incluyendo casos aislados): angina de pecho, dolor torácico, infarto de miocardio, oclusión vascular debido a un trombo sanguíneo, embolia pulmonar.

Riñón:

Ocasionalmente: deterioro función renal.

Raramente (incluyendo casos aislados): oliguria (producción deficiente de orina), proteinuria (presencia de proteínas en la orina), urgencia miccional, incremento del volumen de orina excretado, dolor en el costado.

Tracto respiratorio:

Ocasionalmente: dolor de garganta, ronquera, bronquitis.

Raramente (incluyendo casos aislados): broncoespasmo/asma, infiltrados pulmonares, neumonía, paranasal sinusitis (inflamación de los senos paranasales), resfriado común, hinchazón repentina de la faringe con constricción respiratoria fatal en casos individuales, con una mayor incidencia en pacientes de raza negra.

Tracto gastrointestinal / hígado:

Ocasionalmente: dolor en la zona alta del abdomen, diarrea.

Raramente (incluyendo casos aislados): estreñimiento, pérdida de apetito, hepatitis, función hepática alterada, pancreatitis, ileo (un síndrome que comienza con ictericia colestática (coloración amarillenta de la piel y mucosas debido a la obstrucción de la vía biliar) y progresa hacia necrosis hepática con fatales resultados en algunos casos).

Piel, vasos sanguíneos:

Ocasionalmente: reacciones alérgicas cutáneas.

Raramente (incluyendo casos aislados): urticaria, prurito, reacciones cutáneas severas, erupción de tipo psoriásico, fotosensibilidad, diaforesis (sudoración en exceso), pérdida de pelo, onicolisis (desprendimiento de las uñas), reacciones cutáneas que pueden venir asociadas a fiebre., hinchazón repentina de cara, boca y/o extremidades, inflamación de los vasos sanguíneos, inflamación de la piel.

=14233



Sistema nervioso:

Raramente (incluyendo casos aislados): somnolencia, depresión, trastornos del sueño, impotencia, trastorno del equilibrio, calambres musculares, nerviosismo, confusión.

Endocrinos:

Raramente (incluyendo casos aislados): ginecomastia (desarrollo anormal de la glándula mamaria masculina).

Órganos de los sentidos:

Raramente (incluyendo casos aislados): cambios en la percepción del gusto o pérdida transitoria del gusto, anosmia (pérdida del sentido del olfato), acúfenos (ruido o zumbido de oídos), sequedad de ojos, lagrimeo.

Músculo-esqueléticos:

Raramente (incluyendo casos aislados): mialgia (dolor muscular), artralgia (dolor en las articulaciones).

Parámetros de laboratorio:

Ocasionalmente: Cambios en el recuento de células sanguíneas., calidad úrica modificada.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Eneas

Conservar a una temperatura inferior a 30°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eneas

- Los principios activos son enalapril maleato y nitrendipino. Cada comprimido contiene 10 mg de enalapril maleato y 20 mg de nitrendipino.
- Los demás componentes son hidrógeno carbonato de sodio, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, povidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico.

14233



Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos son amarillos, oblongos y biconvexos, con el grabado "E/N" en un lado. Eneas se presenta en envases de 20, 30, 50, 60, 100, 300 y 500 comprimidos.

No todos los envases se comercializan.

RESPONSABLE DE FABRICACION:

FERRER INTERNACIONAL S.A.

Joan Buscallá, 1-9
08173 Sant Cugat del Vallès
Barcelona
España

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO EN ARGENTINA POR:

FERRER ARGENTINA S.A.

Número de Legajo 7371/0023/021
Arismendi 2441, (1427DLA) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Teléfono / Fax 4522-2879
Director Técnico: Farmacéutico Pablo Martín Kearney, MN 13059

Fecha de la última revisión de este prospecto: Julio 2016.