

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** **DELAMAN 30 mg + 10 mg compresse**

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa contiene:

30 mg di delapril cloridrato e 10 mg di manidipina cloridrato

Eccipienti con effetti noti: 67.60 mg lattosio monoidrato/compressa

0.08 mg giallo tramonto (E110) lacca di alluminio/compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse.

Compresse divisibili, rotonde, di colore rosa salmone.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

DELAMAN associazione a dosi fisse (30 mg/10 mg) è indicato nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con solo delapril o manidipina (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

*Dosaggio raccomandato per adulti:*

La posologia abituale è di una compressa di DELAMAN una volta al giorno.

Si raccomanda di aggiustare la posologia dei singoli componenti (delapril 30 mg e manidipina 10 mg) individualmente in ciascun paziente. Se clinicamente opportuno, si può valutare il passaggio diretto dalla monoterapia con delapril o manidipina alla associazione fissa.

Va prestata particolare attenzione quando DELAMAN è somministrato a pazienti anziani ed a pazienti con insufficienza renale o epatica; l'aggiustamento posologico dei singoli componenti delapril e manidipina va eseguito secondo il seguente schema:

*Pazienti anziani:* in considerazione della possibile compromissione della funzionalità renale e del rallentamento dei processi metabolici nei pazienti anziani, l'adeguamento della posologia deve essere eseguito con cautela. Dopo aver aggiustato la dose dei singoli componenti si può valutare l'opportunità di passare direttamente a metà compressa della associazione fissa.

*Disfunzione renale:* poiché in presenza di insufficienza renale si verifica ridotta escrezione del componente delapril, sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con livelli sierici di creatinina >3 mg/dl;

*Disfunzione epatica:* data l'ampia metabolizzazione a livello epatico del componente manidipina, nei pazienti con insufficienza epatica occorre prevedere una riduzione posologica sulla base della gravità della patologia concomitante.

*Popolazione pediatrica:*

DELAMAN è controindicato nei bambini e negli adolescenti (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Modo di somministrazione:

Per uso orale

La compressa va assunta al mattino dopo colazione e va deglutita intera con una sufficiente quantità di acqua.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alle sostanze attive 'delapril' e 'manidipina', agli ACE-inibitori, ai diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Precedenti di edema angioneurotico associato a terapia con ACE inibitori.
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
- Disfunzione renale severa (clearance della creatinina < 10 ml/min).
- Dialisi.
- Trapianto renale
- Disfunzione epatica severa.
- Stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale in caso di rene solitario.
- Stenosi della valvola aortica e della valvola mitrale emodinamicamente rilevanti; cardiomiopatia ipertrofica.
- Shock cardiogeno.
- Insufficienza cardiaca congestizia non trattata.
- Angina pectoris instabile o infarto miocardico (nelle precedenti 4 settimane).
- Iperaldosteronismo primario.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Uso nei bambini e adolescenti (< 18 anni).
- L'uso concomitante di DELAMAN con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Gli ACE inibitori non devono essere iniziati prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Ipotensione sintomatica: nei pazienti a rischio di ipotensione sintomatica la terapia con DELAMAN va iniziata sotto stretto controllo medico durante le prime due settimane di trattamento. Il rischio di una marcata risposta ipotensiva è più alto in alcune categorie di pazienti, come quelli con severa insufficienza cardiaca congestizia con o senza insufficienza renale concomitante, ipertensione renovascolare, dialisi renale, intensa deplezione salina e/o idrica di qualsiasi eziologia (ad es. intensa terapia con diuretici dell'ansa). La deplezione sodica e l'ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con DELAMAN. Considerazioni simili si applicano ai pazienti con malattia ischemica cardiaca o cerebrovascolare nei quali un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o ictus.

La pressione arteriosa e i parametri di laboratorio devono essere attentamente controllati specialmente nei pazienti con:

- deplezione sodica o ipovolemia
- scompenso cardiaco severo
- disfunzione renale
- ipertensione severa
- età superiore ai 65 anni

In questi pazienti la terapia dovrebbe essere iniziata di preferenza in ambito ospedaliero.

In caso di ipotensione è opportuno porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare soluzione fisiologica normale per infusione endovenosa.

Popolazione pediatrica: il prodotto non va usato nei bambini e adolescenti poiché non esiste una adeguata esperienza in questi pazienti.

#### Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE

inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

In generale:

DELAMAN contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

DELAMAN contiene il colorante giallo tramonto (E110) lacca di alluminio che può causare reazioni allergiche.

Pazienti con ipertensione renovascolare: il rischio di ipotensione severa e insufficienza renale è maggiore nei pazienti con ipertensione renovascolare e preesistente stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria con rene solitario trattati con DELAMAN. La terapia concomitante con diuretici può essere un fattore favorente. La diminuzione della funzionalità renale può manifestarsi anche con lievi alterazioni della creatinina sierica anche nei pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale. In questi pazienti la terapia va iniziata in ospedale sotto stretto controllo medico, con dosi ridotte dei singoli componenti che vanno gradualmente aggiustate. Il trattamento con diuretici dovrebbe essere sospeso e la funzione renale seguita attentamente durante le prime settimane di terapia.

Angioedema: con l'impiego di ACE-inibitori sono stati riportati casi di angioedema, specie dopo le prime somministrazioni. L'angioedema può manifestarsi durante le prime settimane di trattamento. In rari casi, comunque, l'angioedema può comparire dopo l'uso a lungo termine. In tali casi la terapia deve essere immediatamente sospesa e, se necessario, la terapia antiipertensiva va proseguita con un farmaco appartenente ad un'altra classe terapeutica. Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo fino alla scomparsa dell'edema. Quando l'edema è limitato al viso ed alle labbra la condizione si risolve generalmente senza trattamento, sebbene gli antiistaminici siano utili come trattamento sintomatico.

L'angioedema con interessamento della lingua, glottide o laringe può essere fatale e richiede pertanto la pronta adozione di idonee terapie come l'iniezione sottocutanea di una soluzione 1:1000 di adrenalina (0.3-0.5 ml).

I pazienti devono pertanto essere informati della necessità di riferire immediatamente qualsiasi segno o sintomo riconducibile all'angioedema (gonfiore del viso, degli occhi, delle labbra, della lingua, difficoltà a respirare) e di consultare il medico prima di ogni ulteriore assunzione del farmaco.

Reazioni anafilattiche in corso di trattamento di desensibilizzazione da imenotteri: in rare occasioni si sono manifestate reazioni anafilattoidi con pericolo di morte in pazienti in trattamento con ACE inibitori. Tali reazioni si possono evitare mediante la sospensione temporanea della terapia con ACE inibitori prima di ciascuna desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi in corso di trattamento di aferesi delle LDL: in rare occasioni si sono manifestate reazioni anafilattoidi con pericolo di morte in pazienti in trattamento con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato. Tali reazioni si possono evitare mediante la sospensione temporanea della terapia con ACE inibitori prima di ciascun trattamento di aferesi.

Differenze etniche: L'angioedema da ACE inibitori si manifesta più frequentemente nei pazienti di razza nera che in pazienti di altre razze. Come per altri ACE inibitori, DELAMAN potrebbe essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti di razza nera, possibilmente perchè in questa popolazione c'è una più alta prevalenza di stati a bassa renina.

Proteinuria: è possibile il riscontro di proteinuria in particolare nei pazienti con una preesistente disfunzione renale.

Alterata funzionalità renale: in presenza di insufficienza renale sono necessari aggiustamenti posologici e deve essere attentamente controllata la funzione renale,

anche se generalmente non subisce un ulteriore deterioramento. Nel trattamento con ACE-inibitori, pazienti con preesistente scompenso cardiaco congestizio, stenosi mono- o bilaterale dell'arteria renale, ipertensione renovascolare e intensa deplezione idrica o salina, hanno un rischio aumentato di sviluppare segni di disfunzione renale (aumento di creatinina, azoto ureico e potassio sierici; proteinuria; alterazioni del volume urinario) e, raramente, insufficienza renale acuta.

Anche se non sono riportati con DELAMAN, lievi aumenti dell'azoto ureico e della creatinemia sono possibili occasionalmente anche in pazienti con funzionalità renale integra, in particolare se in trattamento contemporaneo con diuretici.

Se tali casi dovessero verificarsi è consigliabile la sospensione della eventuale terapia diuretica oppure la riduzione di dosaggio o la sospensione di DELAMAN (vedere anche le sezioni 4.2 e 4.3).

Pazienti in dialisi: reazioni di tipo anafilattico sono state osservate in pazienti in terapia con ACE inibitori e sottoposti ad emodialisi con membrane in poliacrilonitrile ad alto flusso (AN69). Pertanto si raccomanda di non utilizzare questo tipo di membrane per i pazienti in trattamento con DELAMAN.

Malattia epatica primaria/insufficienza epatica: gli ACE inibitori sono stati associati molto raramente ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce a necrosi fulminante e (a volte) morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti in terapia con DELAMAN che sviluppano ittero o aumenti marcati degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento e ricevere appropriate cure mediche.

Pazienti diabetici: i livelli di glicemia dei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina devono essere frequentemente controllati durante i primi mesi di trattamento con un ACE inibitore.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come con altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela per i pazienti con stenosi aortica o mitrale o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Potassio sierico: Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, insufficienza cardiaca, diabete mellito, ipoaldosteronismo, funzione renale compromessa e/o pazientiche assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, o altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., trimetoprim o co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina). Integratori di potassio o diuretici risparmiatori di potassio e bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Tosse: durante la terapia con ACE inibitori può comparire tosse secca, non produttiva, che scompare con la sospensione del trattamento. La tosse indotta da ACE inibitori va considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia-anestesia: DELAMAN può aumentare gli effetti ipotensivi dei farmaci anestetici. L'ipotensione che si manifesta in questi casi può essere corretta mediante espansione della volemia, reidratando il paziente per via parenterale.

Neutropenia/agranulocitosi: in pazienti in terapia con ACE inibitori sono stati riportati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. La neutropenia è rara in pazienti con normale funzionalità renale e nessun altro fattore complicante. DELAMAN va utilizzato con estrema cautela in pazienti con malattia vascolare del collagene, ad es. lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, in corso di terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori complicanti, specialmente in caso di preesistente alterata funzionalità renale. Alcuni di

questi pazienti hanno sviluppato infezioni severe che in alcuni casi non hanno risposto a terapia antibiotica intensiva. Se DELAMAN è somministrato a questi pazienti, è consigliabile eseguire controlli periodici dei globuli bianchi e i pazienti devono essere informati della necessità di riferire qualsiasi segno di infezione. Gli effetti sono reversibili con l'interruzione dell'ACE inibitore.

Alterata funzionalità epatica: DELAMAN deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica in quanto l'effetto antiipertensivo della manidipina potrebbe essere aumentato (vedere anche le sezioni 4.2 e 4.3).

Pazienti cardiopatici: DELAMAN va impiegato con cautela nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, in pazienti con stenosi aortica o ostruzione del flusso ventricolare sinistro, in pazienti con insufficienza del cuore destro isolata e nei pazienti con la malattia del nodo del seno (in assenza di pacemaker). Non essendo disponibili studi in pazienti con coronaropatia stabile, si richiede cautela in tali pazienti per il possibile aumento del rischio coronarico (vedere paragrafo 4.8).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS): Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Ipersensibilità/Angioedema:

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di ACE inibitori. Il trattamento con ACE inibitori non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

- Agenti antiipertensivi e diuretici: l'effetto antiipertensivo di DELAMAN può essere potenziato dall'associazione con diuretici,  $\beta$ -bloccanti e in genere con altri farmaci antiipertensivi. L'effetto antiipertensivo è di solito additivo e si può manifestare ipotensione sintomatica eccessiva. I pazienti in terapia con diuretici possono manifestare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa all'inizio della terapia con ACE inibitori. L'eccessivo effetto ipotensivo si può ridurre con la sospensione del diuretico, con l'aumento dell'assunzione di liquidi o sale prima di iniziare la terapia e con l'utilizzo di dosi basse degli ACE inibitori all'inizio della terapia. Successivi aumenti della dose devono essere fatti con cautela. L'uso concomitante del trinitrato di glicerolo e di altri nitrati, o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

- Alcol: come per tutti i farmaci antiipertensivi vasodilatatori, va usata cautela nell'assunzione concomitante di alcol con DELAMAN poiché l'effetto antiipertensivo può esserne potenziato.

- Cloruro di sodio: l'effetto antiipertensivo di DELAMAN può diminuire con l'assunzione concomitante di cloruro di sodio.

- Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio: il delapril può ridurre la perdita di potassio causata dai diuretici tiazidici.

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori si può sviluppare iperkaliemia.

I diuretici risparmiatori di potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare ACE inibitori in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di ACE inibitori con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

- Eparina: Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

- Litio: nei pazienti in trattamento contemporaneo con ACE-inibitori e litio sono stati descritti aumenti dei livelli ematici di litio e sintomi di intossicazione da litio. Pertanto, la contemporanea somministrazione dei due farmaci dovrebbe essere fatta con cautela ed i livelli ematici di litio controllati frequentemente. La contemporanea somministrazione di un diuretico può accrescere la tossicità del litio.

- Co-somministrazione con FANS: quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

- Antidepressivi triciclici, antipsicotici, anestetici: l'uso concomitante con ACE inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa.

- Simpaticomimetici: i farmaci simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori.

- Allopurinolo, procainamide, citostatici, agenti immunosoppressivi, corticosteroidi sistemici e altri prodotti medicinali che alterano il quadro ematico: il trattamento concomitante con questi farmaci e ACE inibitori aumenta il rischio di reazioni ematologiche, in particolare leucocitosi e leucopenia.

- Ipoglicemizzanti: la somministrazione contemporanea di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può potenzialmente causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

- Antiacidi: la somministrazione contemporanea di antiacidi può ridurre leggermente l'assorbimento intestinale del componente delapril.

- Inibitori del CYP3A4, induttori e substrati: studi *in vitro* hanno evidenziato che il potenziale inibente del citocromo P450 da parte della manidipina non è clinicamente significativo. In analogia con altri bloccanti dei canali del calcio diidropiridinici, è probabile che il metabolismo della manidipina sia catalizzato dal citocromo P4503A4. Non essendo disponibili studi di interazione *in vivo* sull'effetto dei farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 sulla farmacocinetica della manidipina, DELAMAN non va somministrato congiuntamente agli inibitori del CYP3A4 come le antiproteasi, la cimetidina, il ketoconazolo, l'itraconazolo, l'eritromicina e la claritromicina, così come con gli induttori del CYP3A4, come la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbital e la rifampicina. Va usata cautela quando DELAMAN è somministrato contemporaneamente ad altri substrati del CYP3A4, come la terfenadina, l'astemizolo, i farmaci antiaritmici di classe III come amiodarone e chinidina.

- Digossina: la somministrazione concomitante di calcioantagonisti e digossina può determinare un aumento dei livelli di quest'ultima.

- Succo di pompelmo: i diidropiridinici sono particolarmente sensibili all'inibizione del metabolismo da parte del succo di pompelmo, con conseguente aumento della loro

disponibilità sistemica e aumento dell'effetto ipotensivo. Pertanto DELAMAN non va assunto simultaneamente a succo di pompelmo.

ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren: I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1)

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema: L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

- Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### **Gravidanza**

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso di DELAMAN in donne gravide. Studi nell'animale in cui è stata somministrata l'associazione delapril/manidipina (nel rapporto 3:1) hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

##### **Allattamento**

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di DELAMAN durante l'allattamento, DELAMAN non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare o sull'uso di macchinari. Poiché potrebbero verificarsi capogiri conseguenti alla riduzione pressoria, i pazienti dovrebbero essere avvertiti di prestare attenzione nell'uso di macchine e nella guida di autoveicoli.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate con DELAMAN sono della stessa natura di quelle note per i suoi componenti o delle rispettive classi di medicinali. Circa il 10% dei pazienti trattati con DELAMAN negli studi clinici hanno riportato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni (> 1%) sono state tosse, edema e cefalea.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante la terapia con DELAMAN nel corso degli studi clinici, secondo le seguenti frequenze:

Molto comune:  $\geq 1/10$

Comune:  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$

Non comune:  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$

Raro:  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$

Molto raro:  $\geq 1/10.000$  incluso casi isolati

Non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza reazioni avverse					
	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq$ 1/100 e $< 1/10$	Non comune ( $\geq 1/1.000$ e $<$ 1/100)	Raro $\geq 1/10.000$ e $<$ 1/1.000	Molto Raro $\geq$ 1/10.000	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoi-etico		diminuzione dei leucociti	anemia aplastica, agranulocitosi, trombocitopenia, neutropenia, anemia, riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito		anemia emolitica	
Patologie del Sistema immunitario				ipersensibilità		angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			anoressia			



Classificazione per sistemi e organi	Frequenza reazioni avverse					
	Molto comune ≥1/10)	Comune ≥ 1/100 e < 1/10	Non comune (≥1/1.000 e < 1/100)	Raro ≥1/10.000 e < 1/1.000	Molto Raro ≥ 1/10.000	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi psichiatrici		apatia	stato confusionale, insonnia, alterazioni dell'umore, nervosismo, ansia	diminuzione della libido		
Patologie del Sistema nervoso		cefalea, alterazione dell'equilibrio, vertigini, capogiri	parestesia, disgeusia	sonnolenza		
Patologie dell'occhio			visione offuscata			
Patologie cardiache		palpitazioni	tachicardia	infarto miocardico, aritmia, angina pectoris, dolore toracico	Molto raramente i pazienti con preesistente angina pectoris possono sperimentare un aumento della frequenza, della durata o della severità degli attacchi. Possono verificarsi casi isolati di infarto miocardico	
Patologie vascolari		ipertensione severa con effetti ortostatici, vampate di calore	sincope	accidenti cerebrovascolari	fenomeno di Raynaud	

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza reazioni avverse					
	Molto comune ≥1/10)	Comune ≥ 1/100 e < 1/10	Non comune (≥1/1.000 e < 1/100)	Raro ≥1/10.000 e < 1/1.000	Molto Raro ≥ 1/10.000	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse, bronchite	dispnea, sinusite, rinite, faringite		broncospasmo	
Patologie gastrointestinali		nausea, dolore addominale, dispepsia	vomito, diarrea, stipsi, bocca secca	gastralgia	pancreatite, ileo, glossite	
Patologie epatobiliari			colecistiti, specialmente in presenza di colecistite			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			rash, prurito, eczema, iperidrosi	orticaria, eritema, edema angioneurotico della faccia, estremità, labbra, lingua, glottide/o laringe	sindrome di Stevens-Johnson, alopecia, psoriasi	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			rigidità muscoloscheletrica, dolore alle estremità	crampi muscolari		mialgia
Patologie renali ed urinarie			Compromissione renale, proteinuria	insufficienza renale acuta, uremia		danno renale acuto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			impotenza			ginecomastia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza reazioni avverse					
	Molto comune ≥1/10)	Comune ≥ 1/100 e < 1/10	Non comune (≥1/1.000 e < 1/100)	Raro ≥1/10.000 e < 1/1.000	Molto Raro ≥ 1/10.000	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		edema, affaticamento	astenia, malessere	irritabilità		
Esami diagnostici		aumento di SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH, fosfatasi alcalina e potassio	aumento dell'azotemia	aumento della bilirubina e del CPK		iperkaliemia

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati in corso di trattamento con delapril e altri ACE inibitori:

<ul style="list-style-type: none"> <li>Infezioni ed infestazioni:</li> </ul>	infezione
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patologie del sistema emolinfopoietico</li> </ul>	diminuzione dei leucociti, diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, depressione midollare, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia emolitica, neutropenia, anemia, linfadenopatia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disturbi del sistema immunitario</li> </ul>	ipersensibilità, patologia autoimmune
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</li> </ul>	anoressia, gotta, ipoglicemia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disturbi psichiatrici:</li> </ul>	depressione, insonnia, disorientamento.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patologie del sistema nervoso</li> </ul>	vertigini, capogiri, cefalea, sonnolenza, parestesia, disturbi dell'attenzione, disgeusia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patologie dell'occhio</li> </ul>	visione offuscata
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patologie dell'orecchio e del labirinto</li> </ul>	tinnito
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patologie cardiache:</li> </ul>	extrasistoli, tachicardia, palpitazioni, dolore toracico, infarto miocardico, aritmia, angina pectoris, bradicardia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patologie vascolari</li> </ul>	ipotensione ortostatica, vampate di calore, fenomeno di Raynaud, sensazione di freddo alle estremità, sincope
<ul style="list-style-type: none"> <li>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</li> </ul>	tosse, dispnea, dolore faringolaringeo, starnuti, rinite, broncospasmo, sinusite

• Patologie gastrointestinali	nausea, vomito, epigastralgia, diarrea, dispepsia, stipsi, dolore addominale, bocca secca, pancreatite
• Patologie epatobiliari	insufficienza epatica, epatite sia tossica che colestatica, ittero
• Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash, iperidrosi, prurito, eritema, edema angioneurotico, orticaria, psoriasi, alopecia, necrolisi tossica epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
• Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	mialgia, crampi muscolari, dolore lombare, rigidità muscoloscheletrica, gonfiori articolari, dolore alle estremità
• Patologie renali ed urinarie	compromissione renale, enuresi, pollachiuria, disuria, insufficienza renale acuta, oliguria
• Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:	disfunzione erettile, menorragia, ginecomastia
• Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento, astenia, irritabilità
• Esami diagnostici	aumento delle SGOT, SGPT, azotemia, uricemia e potassiemia, aumento della creatininemia, aumento della bilirubinemia

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati in corso di trattamento con manidipina e altri diidropiridinici:

• Patologie del sistema nervoso	vertigini, capogiri, cefalea, parestesia, sonnolenza
• Patologie cardiache	palpitazioni, tachicardia, dolore toracico, angina pectoris, infarto miocardico. Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale. Molto raramente i pazienti con preesistente angina pectoris possono sperimentare un aumento della frequenza, della durata o della severità di questi attacchi
• Patologie vascolare	vampate di calore, ipotensione ortostatica, ipertensione
• Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	dispnea.
• Patologie gastrointestinali	nausea, vomito, stipsi, bocca secca, disordini gastrointestinali, gastralgia, dolore addominale. Sono stati riportati

	casi molto rari di gengivite e iperplasia gengivale che spesso regrediscono con l'interruzione della terapia e che richiedono attente cure odontoiatriche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</li> </ul>	rash, eczema, eritema, prurito
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</li> </ul>	edema, astenia, irritabilità
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esami diagnostici</li> </ul>	aumento reversibile delle SGOT, SGPT, LDH, gamma-GT, fosfatasi alcalina, azotemia e creatininemia

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto benefico/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>".

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi:

I possibili sintomi di sovradosaggio includono ipotensione, shock, stupore, bradicardia, alterazioni degli elettroliti, disidratazione e insufficienza renale. Gli elettroliti sierici e la creatininemia vanno controllati frequentemente.

##### Trattamento:

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato costantemente e preferibilmente in un'unità intensiva. Se le compresse sono state assunte recentemente, si consigliano misure quali l'induzione del vomito, la somministrazione di carbone attivo e un lassativo e/o la lavanda gastrica. Ogni disidratazione, alterazioni del bilancio degli elettroliti e ipotensione deve essere trattata nella maniera appropriata, per es. somministrando sostituti del plasma o, se non sufficiente, catecolamine.

A causa del lungo effetto farmacologico della manidipina, la funzionalità cardiovascolare del paziente che ha assunto un sovradosaggio deve essere monitorato per almeno 24 ore.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE- inibitori e calcio-antagonisti.

Codice ATC: C09B B12.

#### **Meccanismo d'azione**

DELAMAN è una associazione di delapril, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e di manidipina, calcio-antagonista diidropiridinico ad attività antiipertensiva con proprietà nefroprotettive.

L'associazione di questi principi attivi attraverso meccanismi d'azione complementari produce un effetto antiipertensivo sinergico, riducendo la pressione arteriosa in misura superiore rispetto ai singoli componenti.

#### **Effetti farmacodinamici**

Delapril determina l'effetto antiipertensivo per inibizione dell'enzima di conversione dell'Angiotensina I ad Angiotensina II; per effetto della lipofilia del composto l'inibizione avviene principalmente a livello della parete vasale. Delapril diminuisce le resistenze periferiche ed aumenta l'eliminazione di sodio e acqua per blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Manidipina, la cui caratteristica è la lunga durata dell'attività antiipertensiva, manifesta una elevata selettività vascolare per il distretto renale, con aumento del flusso ematico

renale e riduzione delle resistenze vascolari delle arteriole afferenti ed efferenti con diminuzione della pressione intraglomerulare. Gli effetti sull'emodinamica renale consentono il mantenimento della frazione di filtrazione glomerulare nel lungo termine. Questa caratteristica è associata alle proprietà diuretiche del medicinale, dovute ad inibizione del riassorbimento idrico e di sodio a livello tubulare.

L'associazione dei due principi attivi (DELAMAN) ha prodotto in studi farmacodinamici effetti antiipertensivi di potenza e durata significativamente maggiore rispetto ai singoli componenti.

Nei pazienti ipertesi, riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa permangono per 24 ore dopo una singola dose giornaliera.

### **Efficacia e sicurezza clinica**

Negli studi clinici DELAMAN ha manifestato attività antiipertensiva superiore rispetto ai singoli componenti. In pazienti non adeguatamente controllati con la monoterapia con ACE-inibitori o con Calcio-antagonisti, l'associazione di delapril e manidipina ha determinato riduzioni clinicamente importanti della pressione arteriosa sistolica e diastolica (-16/-10 mmHg). In uno studio con disegno fattoriale, condotto allo scopo di determinare gli effetti dose-risposta della associazione delapril e manidipina sulla pressione arteriosa dopo 6 settimane di trattamento, entrambe le associazioni delapril 30 mg + manidipina 10 mg e delapril 15 mg + manidipina 5 mg hanno ridotto la pressione sistolica e diastolica in maniera significativa in confronto con placebo, soddisfacendo i criteri per l'uso in seconda linea (riduzione media con la dose più alta dell'associazione in confronto ai valori al basali: -16.5 mmHg sistolica, -12.8 mmHg diastolica; riduzioni con la dose più bassa della associazione: -16.0 mmHg sistolica, -10.4 mmHg diastolica). L'effetto antiipertensivo di DELAMAN si mantiene nel trattamento a lungo termine.

La diminuzione della pressione arteriosa non induce un aumento clinicamente rilevante della frequenza cardiaca sia nel trattamento a breve che a lungo termine.

Non esiste esperienza clinica nei pazienti di età superiore a 75 anni.

L'effetto dell'associazione di delapril e manidipina sulla morbilità e mortalità non è stato studiato.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### **Popolazione pediatrica**

Evidenze cliniche non sono presenti nella popolazione pediatrica.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Delapril

#### Assorbimento e Biotrasformazione

Gli studi farmacocinetici hanno dimostrato che delapril, dopo rapido assorbimento dal tratto gastrointestinale, è metabolizzato nelle forme attive delapril-diacido (MI), e 5-idrossi- delapril-diacido (MIII).

Il principale metabolita sierico è MI, seguito da MIII, mentre i livelli sierici di MII, un metabolita ciclizzato inattivo, e di delapril immodificato sono ridotti. Il metabolita MI presenta, rispetto alle altre specie circolanti, i più elevati valori di concentrazione ematica con un tempo di picco pari a 1,3-1,6 hr. L'assorbimento di delapril è ridotto in misura modesta dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

Essendo il delapril parzialmente metabolizzato a forme attive nel fegato, nei soggetti con insufficienza epatica tale conversione potrebbe essere rallentata. Non esiste esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica o con cirrosi epatica.

#### Distribuzione

Delapril e MI si legano alle proteine sieriche umane in misura superiore al 95%. Uno studio farmacocinetico allo steady state in pazienti anziani non ha mostrato fenomeni di accumulo di delapril.

#### Eliminazione

Il prodotto è eliminato per circa il 60% nelle urine delle 24 ore, prevalentemente sotto forma dei metaboliti MI e MIII e in minime quantità come delapril immodificato e MII. L'escrezione fecale appare complementare a quella urinaria. La somministrazione ripetuta non dà luogo a fenomeni di accumulo di delapril e dei metaboliti. Studi in popolazioni speciali hanno evidenziato che l'escrezione urinaria del delapril non è modificata e del suo metabolita MI è considerevolmente ridotta in caso di alterazione severa della funzionalità renale (creatininemia > 3 mg/dl).

### Manidipina

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale manidipina presenta un picco di concentrazione plasmatica a 2-3,5 ore, ed è soggetta ad un effetto di primo passaggio. L'assorbimento della manidipina è aumentato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

#### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è del 99%. Il prodotto si distribuisce ampiamente nei tessuti ed è estesamente metabolizzato, principalmente a livello epatico.

#### Biotrasformazione

Essendo la manidipina metabolizzata a livello epatico, una riduzione della funzione metabolica del fegato potrebbe modificarne la farmacocinetica. I pazienti con lieve alterazione epatica non hanno evidenziato una farmacocinetica significativamente alterata in confronto a soggetti sani, mentre una tendenza verso una più alta esposizione sistemica è stata osservata nei pazienti con forme più severe di disfunzione epatica.

#### Eliminazione

L'eliminazione avviene prevalentemente per via fecale (63%) e parzialmente per via urinaria (31%). Dopo somministrazioni ripetute non si verifica accumulo. La farmacocinetica della manidipina non è diversa nei pazienti con insufficienza renale in confronto a volontari sani, anche in caso di insufficienza renale severa. Nei soggetti anziani la somministrazione di manidipina è associata a livelli plasmatici più alti e ad una emivita plasmatica più lunga.

La somministrazione concomitante di delapril e manidipina non ha evidenziato interferenze reciproche sulle caratteristiche farmacocinetiche dei singoli componenti. La somministrazione ripetuta dell'associazione non ha dato luogo a fenomeni di accumulo dei due principi attivi. Dopo somministrazione ripetuta dell'associazione a pazienti anziani l'esposizione ai singoli componenti è stata più alta che nei soggetti più giovani, specialmente per manidipina e per il metabolita MI del delapril.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'associazione ha evidenziato una bassa tossicità acuta e gli studi di tossicità per somministrazione ripetuta nel ratto e nel cane hanno evidenziato adeguati margini di sicurezza in relazione alle dosi terapeutiche raccomandate.

Le manifestazioni tossiche osservate a dosi elevate (principalmente diminuzione del peso corporeo e aumento dell'incidenza spontanea di alterazioni renali nel ratto; induzione di ipertrofia gengivale reversibile nel cane) sono state interpretate come esacerbazione degli effetti farmacodinamici e corrispondono a quanto noto per i singoli componenti, escludendo interazioni tossicologiche.

Studi di tossicità riproduttiva sono stati condotti nei ratti e nei conigli a cui sono state somministrate dosi orali dell'associazione delapril/manidipina (nel rapporto 3:1).

In uno studio di fertilità e dello sviluppo embrionale precoce nel ratto sono stati osservati effetti embrio/fetotossici comprendenti una incidenza più alta di malposizionamento testicolare, uretere ricurvo, ossificazione incompleta dello sterno, ed un numero ridotto di feti vivi. Gli eventi avversi sono comparsi alla dose più bassa di 12 mg/kg/ al giorno, corrispondente al NOAEL materno. I livelli di esposizione della combinazione a questa dose sono stati più bassi dei livelli di esposizione nell'uomo alle dosi clinicamente raccomandate. Non è stato possibile stabilire il NOAEL per gli effetti embrio/fetotossici.

In uno studio pre/postnatale nei ratti sono stati osservati effetti sul feto che includevano aumento di aborti e diminuzione della crescita ponderale al livello di dose più alto e tossico per la madre. Difficoltà nel parto sono anche state osservate nei ratti alle dosi più alte.

Nei conigli non sono stati rilevati effetti sullo sviluppo embrio/fetale indotti dal farmaco. Non è stata riscontrata attività mutagena della combinazione e dei singoli componenti e i dati disponibili per i singoli componenti non evidenziano rischi potenziali di oncogenicità per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, idrossipropilcellulosa basso sostituita, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, riboflavina, giallo tramonto (E110) lacca di alluminio.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 2 mesi (confezioni da 14 e 28 compresse).

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 3 mesi e mezzo (confezioni da 50 e 100 compresse).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il flacone ben chiuso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitore primario: flacone chiuso con capsula di sicurezza per bambini. Nella capsula è incluso gel di silice come essiccante.

Confezione finale: astuccio in cartoncino stampato.

Astucci di 14, 28, 50 e 100 compresse di 30 mg delapril e 10 mg manidipina.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Promedica S.r.l. – Via Palermo 26/A – Parma - Italia



- 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
DELAMAN 30 mg + 10 mg compresse, 28 compresse divisibili AIC N. 035256015  
DELAMAN 30 mg + 10 mg compresse, 14 compresse divisibili AIC N. 035256027  
DELAMAN 30 mg + 10 mg compresse, 50 compresse divisibili AIC N. 035356039  
DELAMAN 30 mg + 10 mg compresse, 100 compresse divisibili AIC N. 035256041
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
**28 compresse divisibili:** 28 dicembre 2004  
**14, 50, 100 compresse divisibili:** 05 giugno 2007
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco