Foglio illustrativo

CORGARD 80 mg compresse
nadololo

COMPOSIZIONE
CORGARD contiene: nadololo 80 mg (principio attivo), acido citrico, polivinilpirrolidone, amido, cellulosa microgranulare, magnesio stearato.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
30 compresse per uso orale. Ogni compressa contiene 80 mg di nadololo.

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Betabloccanti, non selettivi, non associati.

TITOLARE A.I.C.
sanofi-aventis S.p.A., Viale L. Bodio, 37/B – 20158 Milano

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE
BRISTOL MYERS SQUIBB S.r.l., Località Fontana del Ceraso, Anagni (FR)

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
CORGARD è indicato nelle seguenti condizioni morbose:
Ipertensione: CORGARD è utile, sia da solo che in associazione ad altri farmaci antipertensivi, nel trattamento dell'ipertensione essenziale. N.B. - Esso è indicato per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione, piuttosto che per crisi acute.
Angina pectoris: lo schema iniziale di trattamento dell'angina pectoris da aterosclerosi coronarica comprende il controllo del peso corporeo, il riposo, l'eliminazione del fumo, l'impiego di nitroglicerina per via sublinguale e l'allontanamento dei fattori scatenanti. CORGARD è specificamente indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti affetti da angina pectoris che non hanno risposto adeguatamente a queste misure convenzionali.
Aritmie: tachicardia atriale parossistica, fibrillazione atriale parossistica, extrasistoli ventricolari e sopraventricolari, manifestazioni cardiovascolari degli ipertiroidei, segni funzionali di cardiomiopatia ostruttiva.

CONTROINDICAZIONI
Il nadololo è controindicato nelle seguenti condizioni:
1) asma bronchiale/broncospasmo; 2) rinite allergica nel corso della stagione dei pollini; 3) bradicardia sinusale e blocco atrioventricolare maggiore di quello di primo grado; 4) shock cardiogeno; 5) insufficienza ventricolare destra secondaria ad ipertesione polmonare; 6) insufficienza cardiaca manifesta (vedi Avvertenze speciali); 7) pazienti trattati con farmaci psicotropi incrementanti le catecolamine (compresi gli IMAO) e durante le due settimane susseguenti alla sospensione di questo tipo di farmaci; 8) ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

OPPORTUNE PRECAUZIONI D'IMPIEGO
I pazienti trattati con farmaci depletori di catecolamine, come ad es. la reserpina, devono essere scrupolosamente controllati se sottoposti a terapia con nadololo.
L'attività beta-bloccante aggiuntiva di questo composto può determinare un'eccessiva riduzione dell'attività del sistema nervoso autonomo a riposo. Occasionalmente, il beta-blocco con farmaci quali il nadololo può causare un'ipotensione e/o una marcata bradicardia con conseguenti vertigini, attacchi sincopali o ipotensione ortostatica. In tale evenienza, come pure nel caso in cui compaiano granulocitopenia, porpora trombocitopenica, rash, è necessario interrompere la terapia e istituire un trattamento idoneo.
Come con qualsiasi farmaco somministrato per lunghi periodi di tempo, è necessario controllare l'andamento dei parametri di laboratorio (crasi ematica, funzionalità epatica, renale, respiratoria) ad intervalli regolari.
Il farmaco va somministrato con particolare cautela a pazienti con alterata funzionalità epatica o renale, evitandone l'impiego nelle forme gravi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

INTERAZIONI
I seguenti farmaci possono interagire con i beta-bloccanti quando somministrati contemporaneamente:
Anestetici: i beta-bloccanti possono aumentare l'ipotensione indotta dagli anestetici generali, **pertanto la terapia con nadololo va segnalata prima dell'anestesia generale** (vedi Avvertenze speciali).
Farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali ed insulina): i beta-bloccanti possono alterare la risposta dei farmaci antidiabetici inducendo sia iperglicemia che ipoglicemia. E' richiesto un aggiustamento posologico (vedi Avvertenze speciali).
Agenti antimuscarinici: possono contrastare la bradicardia indotta dai beta-bloccanti.
Calcioantagonisti: generalmente potenziano l'azione antipertensiva dei beta-bloccanti. Nel caso di associazione dei due trattamenti il paziente andrà attentamente sorvegliato per la potenziale insorgenza di eventi cardiovascolari indesiderati.
Farmaci antiadrenergici (es. reserpina): possono avere effetti additivi con i beta-bloccanti. I pazienti in trattamento con entrambi i farmaci possono mostrare segni e sintomi di ipotensione e/o bradicardia (es.: vertigini, sincope, ipotensione posturale).
Altri farmaci antiaritmici: sono possibili sia effetti additivi che antagonistici.
Altri farmaci antipertensivi/diuretici: prestare attenzione ai potenziali effetti additivi.
Lidocaina e.v.: nel caso di somministrazione contemporanea di beta-bloccanti si può verificare una riduzione della clearance della lidocaina.
Inibitori delle MAO: sono stati osservati casi sporadici di bradicardia in corso di somministrazione concomitante di beta-bloccanti e IMAO.
FANS: l'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti può essere ridotto dai FANS e dalla somministrazione di indometacina.
Fenotiazine e altri antipsicotici: sono stati osservati effetti additivi sull'attività antipertensiva dei beta-bloccanti quando somministrati contemporaneamente a fenotiazine o aloperidolo.
Vasocostrittori: talvolta è possibile riscontrare un effetto additivo, ad es. in associazione con gli alcaloidi della segale cornuta.

AVVERTENZE SPECIALI
Esacerbazione di malattia ischemica coronarica a seguito di brusca sospensione**:** la riduzione progressiva del dosaggio non è strettamente necessaria nei pazienti ipertesi senza manifestazioni di insufficienza coronarica. Tuttavia, può essere prudente non sospendere bruscamente il trattamento con nadololo, anche nei pazienti in terapia per la sola ipertensione, poichè la malattia coronarica è comune e spesso silente. Nel caso, invece, di pazienti affetti da angina pectoris o con manifestazioni di altro genere di insufficienza arteriosa coronarica, l'interruzione brusca della terapia con farmaci beta-bloccanti può portare ad un peggioramento dell'angina e all'insorgenza di un infarto miocardico. Quando in tali pazienti si prospetta l'interruzione di un trattamento a lungo termine con nadololo, il dosaggio va ridotto con gradualità nell'arco di almeno due settimane e il paziente attentamente controllato. Se l'angina peggiora notevolmente o compare una insufficienza coronarica acuta, la somministrazione di nadololo deve essere subito ripresa, per lo meno temporaneamente e deve essere instaurata una appropriata terapia per l'angina instabile. Inoltre, il paziente anginoso va informato dei rischi che corre in caso di brusca interruzione o sospensione della terapia con nadololo senza aver preventivamente consultato il medico.
In caso di mancata assunzione di una dose, il paziente deve essere avvertito di :
a) non raddoppiare la dose successiva;
b) non assumere quella non presa se la seguente sia prevista entro le successive 8 ore.
Insufficienza cardiaca: con CORGARD sono stati segnalati raramente casi di insufficienza cardiaca. E' peraltro da tenere a mente che la stimolazione simpatica è una componente di vitale importanza nel sostenere la funzione circolatoria in corso di insufficienza cardiaca congestizia e che l'inibizione di questa stimolazione attuata da un beta-blocco comporta il rischio di precipitare l'insufficienza cardiaca. Pertanto al primo segno o sintomo di incombente insufficienza cardiaca, il paziente deve essere adeguatamente digitalizzato e la risposta al farmaco accuratamente controllata. Se lo stato di insufficienza cardiaca persiste, la terapia con nadololo va interrotta, tenendo conto della precedente avvertenza.
Si raccomanda l'impiego di CORGARD in pazienti con insufficienza cardiaca solo in caso di buon compenso clinico, già in terapia con diuretici o digitale. Si inviti il paziente a consultare il medico ai primi sintomi o segni di insufficienza cardiaca.
N.B.- CORGARD non inibisce l'azione inotropa della digitale sul muscolo cardiaco.
Chirurgia maggiore: i farmaci beta-bloccanti possono alterare la risposta cardiaca riflessa a stimoli e possono aumentare i rischi connessi all'anestesia generale e alle procedure chirurgiche generando un'ipotensione prolungata o una bassa gittata cardiaca. La terapia con nadololo deve essere discussa con l'anestesista prima dell'anestesia generale. Se si ritiene indesiderabile l'inibizione del tono simpatico, il nadololo può essere sospeso (v. le avvertenze sopra riportate per i pazienti con arteriopatia coronarica). In caso di emergenza, l'anestesista

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dovrebbe essere messo al corrente che il paziente è in terapia con beta-bloccanti. Ove il beta-blocco sia considerato desiderabile o la sospensione del farmaco sia inattuabile, l'anestetico prescelto dovrà essere quanto meno possibile dotato di attività inotropa negativa e il paziente completamente atropinizzato.
Broncopneumopatia cronico-ostruttiva (ad es. bronchite cronica, enfisema): il nadololo va somministrato con cautela dato che esso può inibire la broncodilatazione determinata dalla stimolazione sui recettori beta$_2$ da parte di catecolamine endogene ed esogene.
Diabete ed ipoglicemia: il blocco dei beta-recettori può impedire la comparsa dei segni e sintomi premonitori (alterazione della frequenza cardiaca e dei valori pressori) che accompagnano l'ipoglicemia acuta. Ciò è particolarmente importante nelle forme instabili di diabete. Il paziente diabetico deve essere quindi avvisato di questo e del fatto che CORGARD può alterare i livelli di glicemia. Il beta-blocco riduce anche la liberazione di insulina in risposta ad una iperglicemia; perciò può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici.
Tireotossicosi: i beta-bloccanti possono mascherare alcuni sintomi clinici di ipertiroidismo (es.: tachicardia). In tali pazienti l'interruzione improvvisa del trattamento può determinare una tempesta tiroidea.
Funzione renale compromessa: il nadololo deve essere usato con cautela nei pazienti con funzione renale compromessa (vedi Dose, modo e tempo di somministrazione).
Trattamento di reazioni anafilattiche: nel corso di trattamento con beta-bloccanti, il paziente con storia clinica di reazioni anafilattiche severe può avere una reazione allergica più severa nel caso di un nuovo contatto con sostanze allergizzanti. Quindi i pazienti con allergie al cibo, a medicinali o alle punture di insetto devono essere avvisati di consultare un medico all'insorgenza di allergie severe. Inoltre, tali pazienti possono risultare meno sensibili alle dosi usuali di epinefrina utilizzate per trattare le reazioni anafilattiche.
Uso in pediatria: l'efficacia del nadololo e la sua sicurezza d'impiego non sono state adeguatamente valutate in soggetti in età pediatrica.
Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

Gravidanza
Non sono stati condotti studi clinici adeguati e ben controllati per indicare il trattamento con beta-bloccanti in gravidanza. Pertanto il nadololo va utilizzato in gravidanza solo nel caso in cui i benefici attesi superino i rischi potenziali per il feto e sotto il diretto controllo del medico. I neonati di madri che assumevano beta-bloccanti hanno talvolta evidenziato bradicardia, ipoglicemia e sintomi associati al momento del parto.
Allattamento
Il nadololo è escreto nel latte materno, ed è potenzialmente in grado di indurre nel neonato la comparsa di eventi indesiderati. Pertanto la decisione di trattare la madre, che implica la sospensione dell'allattamento, deve essere attentamente valutata alla luce dell'importanza del nadololo per la madre stessa.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
Il dosaggio deve essere stabilito individualmente e il nadololo può essere somministrato indipendentemente dal cibo.
Ipertensione: la dose iniziale, di norma, è di 40 mg una volta al giorno, sia in monoterapia che in associazione con una terapia diuretica. Il dosaggio può essere gradualmente aumentato con incrementi di 40-80 mg fino al raggiungimento di una pressione arteriosa ottimale. In alcuni casi possono essere necessari dosi fino a 240-320 mg in un'unica dose giornaliera.
Angina pectoris: la dose iniziale, di norma, è di 40 mg una volta al giorno. Il dosaggio può essere gradualmente aumentato con incrementi di 40-80 mg ad intervalli di 3-7 giorni, fino al raggiungimento di una risposta clinica ottimale o al manifestarsi di una marcata bradicardia. In alcuni casi possono essere necessarie dosi fino a 160-240 mg in un'unica dose giornaliera. L'utilità terapeutica e la tollerabilità di dosi superiori a 240 mg/die nel trattamento dell'angina pectoris non sono state determinate. Se il trattamento deve essere sospeso, il dosaggio va ridotto gradualmente nell'arco di almeno due settimane (v. Avvertenze speciali).
Aritmie: iniziando con 40 mg somministrati in dose unica giornaliera, il dosaggio potrà essere aumentato, se necessario, fino a 160 mg.
Se interviene bradicardia si dovrà ridurre il dosaggio a 40 mg in un'unica somministrazione giornaliera.
Pazienti con ridotta funzione renale: in caso di insufficienza renale, si ha una riduzione dell'eliminazione del farmaco dato che il nadololo è escreto immodificato attraverso questa via. Anche se esiste un'eliminazione non renale del CORGARD, in pazienti con disfunzione renale è necessario un adattamento del dosaggio. Si consigliano i seguenti intervalli tra le dosi:

Agenzia Italiana del Farmaco
Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Creatinina clearance (ml/min/1,73 m^2)	Intervallo di somministrazione (ore)
<10	40-60
10-30	24-48
31-50	24-36
>50	24

CORGARD può essere eliminato dalla circolazione generale per mezzo di emodialisi. Con questo procedimento, la clearance del nadololo varia da 40 a 100 ml al minuto.

Pazienti anziani
Il nadololo viene eliminato attraverso i reni. Pertanto una certa riduzione del dosaggio può essere adottata nei soggetti anziani nei quali un calo della funzione renale risulta correlato all'età.

Durata del trattamento
Secondo prescrizione medica.

SOVRADOSAGGIO
In caso di sovradosaggio o di risposte esagerate la valutazione della durata della terapia correttiva deve tener conto della lunga durata dell'effetto del nadololo. Oltre alla lavanda gastrica, vanno prese le seguenti misure:
Bradicardia: in caso di una eccessiva bradicardia derivante da terapia con farmaci beta-bloccanti, si somministri atropina (0,25-1 mg). Se non si osserva risposta al blocco vagale, somministrare con cautela isoproterenolo.
Insufficienza cardiaca: somministrare digitale e diuretici. E' stato anche riferito che il glucagone può risultare utile in questi casi.
Ipotensione: se la somministrazione di liquidi fosse inefficace, somministrare vasopressori come dopamina, dobutamina, isoproterenolo o nor-adrenalina o adrenalina. (Si ha motivo di ritenere che il farmaco di elezione sia la nor-adrenalina).
Broncospasmo: somministrare un $beta_2$ agonista e/o derivati della teofillina.
Si tenga presente che il nadololo può essere rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

EFFETTI INDESIDERATI
La maggior parte dei pazienti tollerano bene CORGARD.
Le percentuali riportate di seguito derivano da studi clinici condotti su 1440 pazienti in trattamento con nadololo.
Apparato cardiovascolare
Una bradicardia al di sotto di 60 bpm risulta evento comune, mentre una bradicardia marcata (< 40 bpm) e/o sintomatica si osserva in circa il 2% dei soggetti trattati. Sono stati osservati segni di insufficienza vascolare periferica (spesso tipo Raynaud) in circa il 2% dei pazienti. Insufficienza cardiaca, ipotensione e disturbi della conduzione cardiaca vengono riportati nel 1% dei soggetti.
Le segnalazioni sporadiche di blocco AV di I e III grado riportate sono in accordo con il meccanismo di rallentamento della conduzione atrio-ventricolare dei beta-bloccanti (vedi Controindicazioni ed Avvertenze speciali).
Sistema nervoso centrale
Astenia e vertigini vengono riportate nel 2% dei casi; parestesie, sedazione ed alterazioni del comportamento sono state osservate nello 0,6% dei pazienti.
Apparato respiratorio
Episodi di broncospasmo sono stati riportati nello 0,1% dei pazienti.
Apparato digerente
Nausea, diarrea, dolore addominale, stipsi, vomito, indigestione, anoressia, gonfiore addominale e flatulenza sono stati riportati nello 0,1-0,5% dei pazienti.
Altro
Vengono osservati con frequenza compresa tra lo 0,1 e lo 0,5% i seguenti eventi: rash, prurito, cefalea, secchezza delle fauci, degli occhi e della cute, riduzione della libido o impotenza, tumefazione facciale, incremento ponderale, eloquio confuso, tosse, occlusione nasale, sudorazione, tinnito, visione offuscata. Raramente è stata riportata una forma reversibile di alopecia.
Gli eventi indesiderati sottoelencati sono stati osservati durante il trattamento con nadololo o con altri beta-bloccanti, senza che fosse stabilito un rapporto di causalità.
Sistema nervoso centrale
Depressione reversibile con evoluzione verso la catatonia, disturbi del visus, allucinazioni, sindrome acuta reversibile caratterizzata da disorientamento spazio-temporale, amnesia a

Agenzia Italiana del Farmaco
Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

breve termine, labilità emotiva, lieve ottundimento del sensorio, riduzione della performance ai test neuropsicologici.
Apparato digerente
Trombosi dell'arteria mesenterica, colite ischemica, incremento degli enzimi epatici.
Sistema emopoietico
Agranulocitosi, trombocitopenia, porpora non trombocitopenica.
Allergie
Faringodinia e febbre, laringospasmo, disturbi respiratori.
Altro
Rash pemfigoide, crisi ipertensiva in soggetti con feocromocitoma, disturbi del sonno, malattia di Peyronie.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Precauzioni speciali per la conservazione del medicinale: conservare a temperatura non superiore a 25 °C.

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO: Ottobre 2009

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).