RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
CORGARD 80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa contiene nadololo 80 mg (principio attivo).

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
CORGARD è indicato nelle seguenti condizioni morbose:
Ipertensione: CORGARD è utile sia da solo che in associazione con 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 specificatamente 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.

4.2 Posologia e modo 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 necessari 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 (vedere 4.4).
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.

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

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 al dosaggio. Si consigliano i seguenti intervalli tra le dosi:

Creatinina clearance	Intervallo di somministrazione
(ml/min/1,73 m^2)	(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.

4.3 **Controindicazioni**
CORGARD 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 (vedere 4.4); 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 uno qualsiasi degli eccipienti. Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4 **Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**
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 a facilitare l'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

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

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 è 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 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 (vedere 4.2).

Trattamento di reazioni anafilattiche: nel corso di trattamento con beta-bloccanti, il paziente con storia clinica di reazioni anafilattiche severe può

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).

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.

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 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.
Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

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** (vedere 4.4).
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 (vedere 4.4).
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.

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

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.

4.6 Gravidanza ed allattamento

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.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

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 (vedere 4.3 e 4.4).

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

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).

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 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.

4.9 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: beta-bloccanti non selettivi, non associati, codice ATC C07AA12.
CORGARD è un beta-bloccante non cardioselettivo. Esso compete specificamente con i recettori beta-1 localizzati principalmente nel muscolo cardiaco e con i recettori beta-2 localizzati nella muscolatura liscia bronchiale e vascolare. Allorchè l'accesso ai recettori viene bloccato dal nadololo, le risposte cronotropa, inotropa, e vasodilatatrice susseguenti a stimolazione beta-bloccante vengono proporzionalmente ridotte causando un rallentamento del ritmo sinusale e della conduzione atrioventricolare. A

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

differenza della maggior parte dei farmaci beta-bloccanti, il nadololo non possiede attività di tipo anestetizzante stabilizzante la membrana plasmatica. Per cui in prove condotte su animali da esperimento e sull'uomo, il nadololo ha dimostrato di non ridurre di per se' la contrattilità miocardica.
In virtù della sua attività farmacologica questo farmaco beta-bloccante riduce la pressione arteriosa in posizione supina ed eretta. CORGARD diminuisce anche l'increzione di renina bloccando i beta-recettori responsabili del rilascio di questa sostanza dai reni; ciò può essere uno dei suoi meccanismi di azione nel ridurre la pressione arteriosa.
Il blocco dei recettori beta risulta utile in condizioni cliniche caratterizzate da un grado eccessivo o inappropriato di attività simpatica, dovuto ad alterazioni organiche o funzionali. Esistono tuttavia alcune situazioni nelle quali la stimolazione simpatica risulta essere di vitale importanza; ad esempio, in pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave, la funzione ventricolare può essere mantenuta su livelli adeguati per mezzo del controllo esercitato dal sistema simpatico, il quale controllo deve essere pertanto conservato. In presenza di blocco atrio-ventricolare, l'inibizione dei recettori beta può impedire il necessario effetto facilitante la conduzione cardiaca esercitato dal sistema simpatico. Con l'uso dei beta-bloccanti, il blocco dei recettori beta ($beta_2$) può comportare una costrizione passiva bronchiale in quanto interferisce con l'azione broncodilatatrice simpatica, la quale in soggetti affetti da broncospasmo, deve essere mantenuta.
Lo scopo della terapia beta-bloccante è quello di ridurre la stimolazione simpatica, ma non fino al punto di menomare l'indispensabile supporto adrenergico per il mantenimento delle funzioni vitali. Bloccando l'incremento della frequenza cardiaca, della velocità e del grado di contrazione miocardica, e della pressione arteriosa dovuto alle catecolamine, CORGARD riesce generalmente a ridurre la richiesta di ossigeno da parte del cuore, a qualsiasi entità di sforzo, il che spiega la sua utilità nel trattamento a lungo termine dell'angina pectoris.
CORGARD esercita un effetto anti-aritmico a dosi capaci di determinare un beta-blocco. Inoltre il nadololo ha dimostrato di ridurre la rapida risposta ventricolare che si accompagna alle tachi-aritmie sopraventricolari. Il blocco beta-adrenergico risulta essere di particolare importanza nelle aritmie causate da incremento della quantità delle catecolamine circolanti o dalla aumentata sensibilità del cuore ad esse, come ad esempio le aritmie associate a feocromocitoma, a tireotossicosi o ad esercizio fisico.
Nei pazienti con ipertensione essenziale trattati con nadololo si verifica un aumento del flusso renale totale, e una distribuzione intrarenale del flusso verso i nefroni corticali, tendente a rendere reversibile la fondamentale disfunzione renale presente nella ipertensione essenziale. Il nadololo contrariamente ad altri beta-bloccanti non riduce la funzionalità renale ed aumenta la percentuale di portata cardiaca ai reni.
L'incremento dell'escrezione renale del sodio e del potassio e l'aumento del flusso urinario, notato dopo somministrazioni di nadololo non può essere attribuito al tasso di filtrazione glomerulare che, peraltro, rimane invariato; la diminuzione di riassorbimento che segue ai cambiamenti dell'emodinamica renale è, molto probabilmente, il fattore responsabile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del nadololo è in media del 30% e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge dopo 3-4 ore. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale non influisce sulla quantità e sulla

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

velocità di assorbimento del nadololo. Approssimativamente il 30% del prodotto presente nel siero è legato reversibilmente alle proteine plasmatiche.
Al contrario della maggioranza dei beta-bloccanti disponibili, il nadololo non va incontro a biotrasformazione epatica e viene escreto immodificato principalmente dal rene.
Questo farmaco è dotato di emivita plasmatica intorno alle 20-24 ore, caratteristica che permette un'unica somministrazione giornaliera. Tuttavia, in presenza di insufficienza renale l'emivita è prolungata a causa dell'eliminazione quasi esclusivamente urinaria.
La concentrazione sierica allo "steady state" si osserva dopo 6-9 giorni di trattamento con dose unica giornaliera in pazienti con funzione renale normale. Tuttavia, la dose ottimale va stabilita progressivamente a causa della variabilità delle risposte individuali oltre che per la variabilità della velocità d'assorbimento.
CORGARD ha bassa lipofilia, come mostrato dal coefficiente di partizione ottanolo/acqua (0,71). La quantità di prodotto che attraversa la barriera emato-encefalica è limitata.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

Tossicologia - Tossicità acuta : DL_{50} nel ratto 5,3 g/kg (p.os.); nel topo 300 mg/Kg (i.p.); 60-70 mg/kg (e.v.) e 4-6 g/kg (p.os).
Tossicità subacuta: nessun segno di tossicità è stato rilevato dopo 1 mese di somministrazione alle seguenti dosi: nei ratti 25 mg/kg/die (i.p.), nei cani fino a 12,5 mg/kg/die (e.v.),e a 3 mesi nelle scimmie 250 mg/kg/die (p.os).
Tossicità cronica: nei cani trattati oralmente con dosaggi fino a 150 mg/kg/die per un anno, l'unico cambiamento osservato è stato una lieve diminuzione della tollerabilità al glucosio (dose dipendente). Studi nei topi e ratti trattati per due anni rispettivamente con dosi fino a 500 mg/kg/die e 1250 mg/kg/die nella dieta non hanno mostrato alcun segno di tossicità e cancerogenicità.
Studi sulla riproduzione: 300 mg/kg/die somministrati a ratti, criceti e conigli non hanno procurato nessun segno di teratogenicità.
Nei ratti non si è avuta alcuna variazione della fertilità e riproduzione; nei conigli 50 mg/kg/die non hanno avuto alcun effetto, ma 100 e 300 mg/kg/die sono risultati embrio-tossici e feto-tossici.
Studi perinatali e postnatali nei ratti non hanno mostrato alcun effetto significativo prodotto da dosi fino a 1800 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Acido citrico, polivinilpirrolidone, amido, cellulosa microgranulare, magnesio stearato.

6.2 **Incompatibilità**: non pertinente .

6.3 **Periodo di validità**: 3 anni .

6.4 **Speciali precauzioni per la conservazione**: conservare a temperatura non superiore a 25 °C.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**: astuccio contenente 30 compresse da 80 mg di nadololo ciascuna, in blister bianco-opaco.

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

6.6 **Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**: nessuna istruzione particolare

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO**
sanofi-aventis S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO**
AIC N° 024341012.

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
01 Giugno 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** 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).