

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Serpax 15 mg compresse

Serpax 30 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Serpax 15 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: oxazepam 15,00 mg.

Serpax 30 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: oxazepam 30,00 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per l'ansia da lieve a moderata il dosaggio usuale è 15 mg, 3 o 4 volte al giorno.

Per sindromi ansiose gravi, o ansia associata a depressione, il dosaggio usuale è 15-30 mg, 3 o 4 volte al giorno.

La posologia e la durata del trattamento devono essere adattate individualmente.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa.

Durata del trattamento

Il trattamento deve essere il più breve possibile (vedere paragrafo 4.4). Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non deve superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

La dose massima non deve essere superata.

Il trattamento deve essere sospeso gradualmente.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani o debilitati

I pazienti anziani o debilitati necessitano di dosi più basse o meno frequenti (vedere paragrafo 4.4).

Il dosaggio iniziale è 15 mg, 1 o 2 volte al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato con cautela fino a 15 mg, 3 o 4 volte al giorno. È necessario il frequente monitoraggio dei pazienti e il dosaggio deve essere attentamente adattato alla risposta individuale.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica il dosaggio deve essere regolato con attenzione in base alla risposta del paziente. Dosi più basse possono essere sufficienti in tali pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nei pazienti con insufficienza epatica grave il medicinale è controindicato in quanto può far precipitare l'encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.3)

Compromissione renale

Sulla base degli studi di farmacocinetica non si suggerisce nessuna raccomandazione specifica di dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sull'efficacia e sulla sicurezza di oxazepam nella popolazione pediatrica. Oxazepam è controindicato nella popolazione pediatrica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sindrome da apnea notturna.
- Grave insufficienza respiratoria.
- Grave insufficienza polmonare.
- Miastenia gravis.
- Grave insufficienza epatica.
- Atassia spinale o cerebrale.
- Gravidanza accertata o presunta - Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Popolazione pediatrica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Serpax è indicato solamente se il disturbo non è risolvibile con terapia non farmacologica ed è di grave entità, disabilitante e tale da causare profondo malessere. Ansia e tensione associate a fenomeni contingenti della vita giornaliera normalmente non richiedono un trattamento con un ansiolitico.

L'ansia può essere il sintomo di diversi altri disturbi. Deve essere considerata la possibilità che l'ansia possa essere correlata ad un disturbo fisico o psichiatrico latente per il quale esiste un trattamento più specifico.

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

In caso di una perdita o di un lutto, l'adattamento psicologico può essere inibito dalle benzodiazepine.

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia delle benzodiazepine sugli effetti ipnotici può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane. Ci sono evidenze di sviluppo di tolleranza agli effetti sedativi delle benzodiazepine.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Il trattamento con benzodiazepine può causare, in particolare nei bambini e negli anziani, reazioni paradosse come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento, altri effetti comportamentali avversi, stati d'ansia, ostilità, eccitazione, disturbi del sonno/insonnia, eccitazione sessuale, sedazione, affaticamento, sonnolenza, atassia, confusione, depressione, smascheramento di

depressione con tendenze suicide, capogiri, cambiamenti nella libido, impotenza, diminuzione dell'orgasmo. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda o disturbi della memoria. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si deve accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8).

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione ma non deve superare le otto-dodici settimane, compreso il periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente, quando inizia il trattamento, che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi, se dovessero verificarsi alla sospensione del medicinale.

Sintomi da rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Tale sindrome può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da interruzione o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Abuso e dipendenza

L'uso di benzodiazepine, compreso Serpax, può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Se usato alle dosi consigliate nel trattamento a breve termine dell'ansia, il potenziale di Serpax di indurre dipendenza è basso. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento, ma la dipendenza può verificarsi anche durante il trattamento a breve termine all'interno del range di dosaggio terapeutico. Esso è maggiore soprattutto in pazienti con storia di abuso di alcool, droga, farmaci o con marcati disturbi della personalità. Pertanto, l'uso in pazienti farmacodipendenti o alcolisti deve essere evitato. In generale le benzodiazepine devono essere prescritte solo per brevi periodi (2-4 settimane). L'uso continuo a lungo termine non è raccomandato.

La brusca sospensione del trattamento deve essere evitata ed un esteso periodo di terapia deve essere seguito da un programma di graduale riduzione del dosaggio.

Poiché la brusca cessazione del trattamento può essere accompagnata da sintomi di astinenza, il trattamento deve essere ridotto gradualmente. Sintomi da astinenza (ad esempio insonnia di rimbalzo) possono manifestarsi in seguito alla sospensione del dosaggio consigliato dopo una sola settimana di terapia.

I sintomi riportati a seguito di interruzione del trattamento con benzodiazepine includono mal di testa, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, depressione, insonnia, irrequietezza, confusione, irritabilità, sudorazione, fenomeni di rimbalzo, capogiri, disforia.

Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, tinnito, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico/cambiamenti percettivi, movimenti involontari, vomito, nausea, diarrea, perdita di appetito, allucinazioni/delirio, tremore, crampi addominali, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia, scosse epilettiche o convulsioni.

Le convulsioni/crisi epilettiche possono essere più comuni in pazienti con pre-esistenti disturbi di natura epilettica oppure che fanno uso di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva, quali gli antidepressivi.

Serpax può dare potenziale abuso specialmente in pazienti con storia di abuso di droga e/o alcool.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di Serpax ed oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Serpax o medicinali ad esse correlati, con gli oppioidi, deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Serpax in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Gruppi specifici di pazienti

Anziani

I pazienti anziani o debilitati possono essere più sensibili agli effetti di Serpax e sono a rischio aumentato di sviluppare effetti indesiderati; pertanto, questi pazienti devono essere monitorati frequentemente e la loro dose deve essere adattata con cura in base alla risposta individuale (vedere paragrafo 4.2).

Un aumento dell'intensità e dell'incidenza di tossicità a carico del sistema nervoso centrale è stata osservata con l'età, specialmente ad alte dosi. Negli anziani, a causa dell'effetto miorilassante, vi è il rischio di cadute e conseguentemente di fratture.

Pazienti con compromissione epatica

Le benzodiazepine sono controindicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto, come tutte le benzodiazepine, l'uso di oxazepam può far precipitare l'encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica possono presentare una ridotta capacità di metabolizzare l'oxazepam attraverso la glucuronizzazione (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione della funzione epatica devono essere controllati frequentemente e il dosaggio deve essere attentamente adattato alla risposta del singolo paziente. In questi pazienti possono essere sufficienti dosaggi più bassi (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con funzione respiratoria compromessa

L'utilizzo delle benzodiazepine, compreso Serpax, può portare a depressione respiratoria potenzialmente fatale. Serpax deve essere usato con cautela nei pazienti con funzione respiratoria compromessa (ad esempio malattia polmonare cronica ostruttiva).

Pazienti con depressione

Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). In questi pazienti va evitata la somministrazione di elevate quantità di Serpax.

Una pre-esistente depressione può emergere o peggiorare durante l'uso di benzodiazepine, compreso Serpax.

L'uso di benzodiazepine può smascherare tendenze suicide nei pazienti depressi e non deve essere usato senza un'adeguata terapia antidepressiva.

Glaucoma

Nel trattamento di pazienti con glaucoma ad angolo stretto deve essere usata cautela.

Reazioni anafilattiche/anafilattoidi

Gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono state riportate con l'uso delle benzodiazepine. Casi di angioedema di lingua, glottide o laringe, potenzialmente fatali, sono stati riportati in pazienti dopo aver assunto la prima dose o dosi successive di benzodiazepine. Alcuni pazienti hanno presentato sintomi aggiuntivi come dispnea, chiusura della gola o nausea e vomito. Alcuni pazienti hanno avuto necessità di terapie al pronto soccorso.

I pazienti che sviluppano angioedema dopo trattamento con le benzodiazepine non devono essere trattati nuovamente con il farmaco.

Discrasie ematiche

Alcuni pazienti in trattamento con benzodiazepine hanno sviluppato discrasia ematica, e alcuni hanno avuto elevazioni degli enzimi epatici. Quando una terapia prolungata è clinicamente necessaria si raccomandano periodici controlli ematologici e della funzione epatica.

Ipotensione

Sebbene l'ipotensione si sia verificata solo raramente, le benzodiazepine devono essere somministrate con cautela in pazienti nei quali un abbassamento della pressione arteriosa può determinare complicazioni cardio- o cerebro-vascolari. Questo è particolarmente importante in pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sull'efficacia e sulla sicurezza di oxazepam nella popolazione pediatrica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'assunzione concomitante con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Le benzodiazepine, compreso Serpax, producono un effetto depressivo accresciuto sul sistema nervoso centrale quando co-somministrate con altri agenti deprimenti del SNC come: alcool, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anticonvulsivanti, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può verificarsi anche un aumento dell'euforia con conseguente aumento della dipendenza psichica.

L'uso di benzodiazepine in combinazione con l'acido 4-idrossibutanoico (sodio oxibato) può causare un aumento della depressione respiratoria.

La somministrazione di teofilline ed aminofilline può ridurre gli effetti sedativi delle benzodiazepine, compreso Serpax.

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine come Serpax o medicinali ad esse correlati, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento devono essere limitate. (vedere paragrafo 4.4).

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

Interazioni nelle analisi di laboratorio

È stato riportato che l'oxazepam altera la produzione di cortisolo. Un test di soppressione del desametasone può risultare alterato se prima dell'esame è stato somministrato Serpax.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le benzodiazepine non devono essere usate durante la gravidanza, specialmente nel primo e terzo trimestre (vedere paragrafo 4.3).

Se il medicinale viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale.

L'assunzione di benzodiazepine durante la gravidanza può causare danni al feto. Un aumentato rischio di malformazioni congenite associato con l'uso di agenti ansiolitici, quali il clordiazepossido, il diazepam ed il meprobamato, durante il primo trimestre di gravidanza, è stato suggerito in diversi studi.

Nell'uomo i livelli ematici, ottenuti dal cordone ombelicale, indicano che le benzodiazepine, incluso l'oxazepam, e i loro glucuronidi passano attraverso la placenta. Se, per gravi motivi medici, il medicinale è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato. Sintomi quali ipoattività, ipotonia, ipotermia, depressione respiratoria, apnea, problemi di nutrizione e risposte metaboliche alterate da diminuita resistenza al freddo sono stati riportati in neonati le cui madri hanno fatto uso di benzodiazepine durante la fase tardiva della gravidanza o durante il parto.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi di astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno, a meno che il beneficio atteso per la donna non superi il rischio potenziale per il neonato (vedere paragrafo 4.3).

Sedazione ed incapacità ad assumere latte dal seno, si sono manifestate durante l'allattamento, in neonati le cui madri assumevano benzodiazepine. I neonati nati da tali madri devono essere osservati per effetti farmacologici (comprese sedazione ed irritabilità).

Fertilità

Gli effetti dell'oxazepam sulla fertilità umana non sono noti.

I dati sugli animali hanno mostrato una diminuzione nella frequenza di estro vaginale nei topi (vedere paragrafo 5.3).

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

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool (vedere sezione 4.5). Come per tutti i pazienti in terapia con farmaci che agiscono sul SNC, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino a che non sia certo che essi non presentino sonnolenza o stordimento da Serpax.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede possano presentare le reazioni avverse) usando le seguenti categorie:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

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

Tabella: Frequenza degli effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema emolinfopoietico						Trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, discrasie ematiche
Disturbi del sistema immunitario						Reazioni anafilattiche, reazioni anafilattoidi, reazioni di ipersensibilità, reazioni a carico della cute
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH), iponatremia
Disturbi psichiatrici		Depressione	Cambiamenti della libido, disfunzione erettile, disturbi dell'orgasmo			Ideazione suicidaria/tentativi di suicidio, allucinazioni, disinibizione, aggressività, euforia, agitazione, ostilità, disturbi dell'eccitazione sessuale, collera/irritabilità, disturbi del sonno/insonnia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema nervoso	Sedazione, sonnolenza	Atassia, confusione, capogiri				Coma, sintomi extrapiramidali, convulsioni/crisi epilettiche, amnesia, amnesia anterograda transitoria, tremore, vertigini, disartria/difficoltà nell'articolazione del linguaggio, cefalea, senso di instabilità, riduzione della vigilanza, obnubilamento del sensorio, disturbi della memoria, ottundimento delle emozioni, alterazioni dell'appetito
Patologie dell'occhio						Disturbi della vista (compresi diplopia e offuscamento della vista)
Patologie vascolari						Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						Depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna, peggioramento della patologia polmonare ostruttiva (l'entità della depressione respiratoria per l'uso di benzodiazepine è dipendente dal dosaggio; una depressione più severa si verifica con dosaggi più alti)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie gastrointestinali			Nausea			Costipazione
Patologie epatobiliari						Ittero, aumento della bilirubina, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, alterazione dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						Alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia				Ipotermia, reazioni paradosse (come stati d'ansia)

Negli anziani, a causa dell'effetto miorilassante, vi è il rischio di cadute e conseguentemente di fratture.

Gli effetti delle benzodiazepine sul SNC sono dipendenti dal dosaggio. Alti dosaggi danno luogo ad una depressione del SNC più severa.

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere sezione 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica; la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere sezione 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

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

beneficio/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

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di Serpax non dovrebbe presentare un rischio per la vita. Se il Serpax viene assunto con medicinali ad azione depressiva centrale, in particolare l'alcool, gli effetti di sovradosaggio sono suscettibili di essere più gravi e, in assenza di misure di supporto, possono rivelarsi fatali.

Nel trattamento dell'iperdosaggio, deve essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

Segni e sintomi

Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del sistema nervoso centrale che varia dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono sonnolenza, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte.

Trattamento

Nei casi lievi, è necessario tenere sotto controllo la funzione respiratoria e circolatoria. Il vomito indotto non è raccomandato. L'utilizzo di carbone attivo può ridurre l'assorbimento. La lavanda gastrica non è raccomandata di routine, ma può essere effettuata in casi gravi.

Nei casi più gravi possono essere necessarie ulteriori misure (stabilizzazione della funzione circolatoria, monitoraggio intensivo). A causa dell'elevato legame con le proteine e dell'elevato volume di distribuzione di oxazepam, la diuresi forzata o l'emodialisi sembrano essere di scarso valore. Il Flumazenil, antagonista delle benzodiazepine, è indicato per contrastare l'effetto depressivo centrale in caso di intossicazioni con grave insufficienza respiratoria e cardiovascolare. Il Flumazenil, non è indicato nei pazienti con epilessia che sono stati trattati con benzodiazepine, in quanto il contrasto dell'effetto delle benzodiazepine può provocare convulsioni. In caso di eccitazione, non devono essere utilizzati barbiturici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, derivati benzodiazepinici

Codice ATC: N05BA04

Oxazepam è una benzodiazepina con proprietà ansiolitiche e sedative.

Le benzodiazepine si legano a specifici recettori localizzati sui neuroni GABA-ergici e ne potenziano le azioni inibitorie nel sistema nervoso.

Dopo il trattamento prolungato con benzodiazepine è stato osservato lo sviluppo di tolleranza, alla base della quale sono state ipotizzati cambiamenti compensativi nel sistema nervoso centrale, quali adattamenti dei recettori GABA_A.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Serpax somministrato per via orale viene rapidamente e pressoché completamente assorbito. Le concentrazioni massime nel plasma vengono raggiunte circa 2-3 ore dopo la somministrazione orale. L'emivita di eliminazione di Serpax nel plasma umano varia normalmente da 4 a 15 ore.

Distribuzione

Alle concentrazioni clinicamente significative, Serpax si lega per il 95-98% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Serpax viene coniugato nel fegato in posizione 3-idrossi e trasformato nel suo glucuronide inattivo. Serpax non è idrossilato in maniera significativa e non possiede metaboliti attivi. Serpax non è un substrato per gli enzimi N-dealchilanti del sistema citocromico P-450.

Eliminazione

Nelle 48 ore dopo la somministrazione orale, più del 70% della dose è presente nell'urina sotto forma di glucuronide, il quale rappresenta almeno il 95% dei prodotti di escrezione urinaria. La terapia con dosi multiple non porta ad eccessivo accumulo di farmaco in soggetti sani.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Anziani

La cinetica dell'oxazepam non è influenzata in modo clinicamente significativo dall'età. Alcuni studi in pazienti anziani hanno riportato un aumento statisticamente significativo dell'emivita di eliminazione dell'oxazepam in confronto a pazienti più giovani, però la clearance totale non è risultata alterata in modo significativo. In pazienti molto anziani (sopra gli 80 anni) la glucuronidazione di oxazepam è ridotta.

Compromissione epatica

La cinetica di glucuronizzazione e di eliminazione dell'oxazepam rimane relativamente inalterata in presenza di malattia epatica compensata da lieve a moderata (epatite virale acuta, cirrosi). Uno studio in pazienti con cirrosi scompensata grave ed encefalopatia ha mostrato una diminuzione significativa della clearance dell'oxazepam. L'emivita media di eliminazione (16,7 ore) è risultata significativamente prolungata rispetto al valore di controllo (5,8 ore). La clearance media apparente (0,55 ml/min./Kg), la percentuale di farmaco non legato (15,4%) e la clearance dell'oxazepam non legato (4,1 ml/min./Kg) sono risultati modificati in modo significativo rispetto ai valori di controllo (1,19 ml/min./Kg, 4,6% e 25,4 ml/min./Kg, rispettivamente). Questi risultati suggeriscono una diminuita capacità di glucuronizzazione ed eliminazione dell'oxazepam in pazienti con malattia epatica scompensata e insufficienza epatica grave.

Compromissione renale

Studi in pazienti con disturbi renali di vario grado, inclusi l'insufficienza renale cronica e lo scompenso renale, non hanno mostrato alcun effetto clinicamente significativo sulla clearance totale dell'oxazepam e sui livelli plasmatici medi allo steady state in confronto a soggetti sani. L'eliminazione del glucuronide inattivo è risultato significativamente ridotto. In uno studio su pazienti con insufficienza renale grave in emodialisi permanente, è stata riscontrata una clearance ridotta di farmaco non legato, anche se la clearance totale dell'oxazepam è risultata simile a quella dei soggetti di controllo sani. La quantità di oxazepam recuperato con la dialisi è risultata trascurabile.

Pazienti con disordini della tiroide

Nei pazienti con ipertiroidismo è stato osservato un aumento della clearance e un'emivita più breve di oxazepam. In alcuni studi l'emivita di eliminazione di oxazepam in pazienti con ipotiroidismo è risultata essere prolungata. Un grave ipertiroidismo può diminuire la glucuronidazione di oxazepam.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

Serpax ha mostrato una tossicità acuta bassissima con DL₅₀ pari a (per somministrazione orale): ratto 6500 mg/Kg; topo 4500 mg/Kg. Sono state condotte numerose prove di tossicità subacuta e cronica in diverse specie animali in cui Serpax ha dimostrato di avere una tossicità molto bassa.

Teratogenesi

Numerose prove condotte su diverse specie animali escluderebbero effetti teratogenici dell'oxazepam.

Carcinogenesi, mutagenesi

In uno studio di carcinogenesi della durata di due anni, oxazepam è stato somministrato a ratti con la dieta. Ratti maschi che ricevevano 30 volte la dose umana massima hanno mostrato un aumento statistico di tumori benigni delle cellule follicolari tiroidee, di adenomi delle cellule interstiziali testicolari e di adenomi prostatici in confronto ai gruppi di controllo. In uno studio pubblicato precedentemente è stato riportato che topi trattati per 9 mesi con dosaggi di oxazepam da 35 a 100 volte la dose umana giornaliera hanno sviluppato un aumento dose-correlato di adenomi epatici. In una analisi indipendente condotta al microscopio su alcuni campioni provenienti da questo studio, parecchi di questi tumori sono stati classificati come carcinomi epatici. Un altro studio ha riportato un aumento dose-correlato di adenomi o carcinomi epatici in topi trattati per periodi fino a due anni con dosi di oxazepam pari o superiori a un consumo medio di circa 135 volte la massima dose umana giornaliera. Lo stesso studio ha mostrato un'aumentata incidenza di adenomi delle cellule follicolari tiroidee in ratti femmina B6C3F₁ trattati per due anni con dosi di oxazepam pari o superiori ad un consumo medio di circa 175 volte la dose umana giornaliera. Ad oggi non ci sono prove che l'uso clinico di oxazepam sia associato con l'insorgenza di tumori.

Rapporti di mutagenesi in vitro con oxazepam non hanno raggiunto risultati conclusivi; in uno studio oxazepam è risultato mutageno nel test di Ames sulla Salmonella typhimurium, mentre in uno studio successivo condotto con e senza attivazione metabolica l'oxazepam è risultato non-mutageno in nessuno dei diversi ceppi di Salmonella typhimurium, ne ha indotto scambi di alleli o aberrazioni cromosomiali in colture di cellule ovariche di Hamster Cinese. Un'altra sperimentazione con il test Salmonella/microsomi ha indicato che oxazepam è non-mutageno sia in presenza che in assenza di attivazione enzimatica del fegato di ratto.

Studi sulla fertilità

Ratti femmina che hanno ricevuto una dieta contenente 0,05% o 0,75% di oxazepam hanno mostrato una diminuzione significativa nella frequenza dell'estro vaginale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Serpax 15 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Eccipienti: **lattosio**; magnesio stearato; amido di mais; amido pregelatinizzato.

Serpax 30 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Eccipienti: lattosio; cellulosa microcristallina; polacrilin potassio; magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

A tutt'oggi non è nota alcuna incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

Anni 5.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (in PVC e alluminio)

Serpax 15 mg compresse - 20 compresse

Serpax 30 mg compresse - 20 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A. Via Felice Casati, 20 – 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERPAX 15 mg compresse AIC n. 020835031

SERPAX 30 mg compresse AIC n. 020835043

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 1967

Rinnovo autorizzazione: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco