

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SERPENS 320 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula di gelatina molle contiene:

Principio attivo: Estratto lipidico-sterolico di *Serenoa Repens* 320 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Turbe funzionali dell'ipertrofia prostatica.

Gli effetti di Serpens si manifestano elettivamente sulla sintomatologia propria dell'ipertrofia prostatica: pollachiuria, nicturia, disuria, diminuzione del volume e della forza del getto; svuotamento vescicale incompleto e residuo vescicale e sensazione dolorosa di tensione perineale. I risultati della sperimentazione clinica hanno confermato il miglioramento della sintomatologia funzionale in una alta percentuale di casi specie negli stati iniziali e non complicati della malattia. Negli stati più avanzati, la somministrazione di Serpens può risultare utile per alleviare le sofferenze del paziente e per meglio predisporlo ad un eventuale intervento chirurgico. In studi clinici prolungati Serpens ha dimostrato di mantenere a lungo i suoi effetti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Nei casi di ipertrofia prostatica benigna che si manifestano con sintomatologia di lieve o modesta entità, si consiglia la somministrazione di una capsula da 320 mg al giorno (durante il pasto della sera).

In presenza di quadri sintomatologici più gravi, ove sia richiesta una più intensa e rapida attività del farmaco, la terapia può essere condotta con una capsula orale da 320 mg da assumersi due volte al giorno (durante i pasti).

È consigliabile che per entrambi i tipi di trattamento la durata della terapia, a cicli eventualmente ripetibili, non sia inferiore ai 30 giorni.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Date le sue indicazioni il medicinale è usato solo in pazienti di sesso maschile.

Durante il trattamento il paziente deve essere tenuto sotto continua supervisione medica.

Occasionalmente può manifestarsi nausea, specialmente nei casi in cui il prodotto venga somministrato a stomaco vuoto.

Popolazione pediatrica

Vista la sua indicazione, Serpens non deve essere usato nei bambini.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Il medicinale contiene para-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Per valutare i possibili effetti dell'estratto lipido-sterolico di *Serenoa repens* sull'attività del citocromo P450 sono stati condotti due studi *in vitro* che indicano un'inibizione non significativa su CYP1A2, CYP2D6, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4; un'inibizione modesta su CYP2C8, CYP2C19 e un'inibizione moderata su CYP2C9.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Date le sue indicazioni il medicinale è usato solo in pazienti di sesso maschile. Il prodotto non è indicato in gravidanza e durante l'allattamento.

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

Serpens 320 mg capsule molli non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta gli effetti indesiderati osservati in sette studi clinici, condotti su un totale di 3.593 pazienti: 2.127 trattati con Serpens, per i quali la valutazione di causalità era non “esclusa”.

Gli effetti indesiderati sono riportati di seguito secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi ed elencati di seguito per classi di frequenza come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nessuna reazione avversa era di frequenza “molto rara”, “rara” o “molto comune” e pertanto le relative colonne non sono presenti nella tabella.

Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	
Patologie gastrointestinali	
Dolori addominali	Nausea
Patologie epatobiliari	
	Aumento della gamma-glutamyl transferasi Aumento delle transaminasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
	Rash cutaneo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
	Ginecomastia

Durante gli studi clinici sono stati osservati solo moderati aumenti nelle transaminasi e l'aumento

nei test di funzionalità epatica era senza significatività clinica.

Inoltre, nell'esperienza post-marketing è stato riportato edema con una frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

È stata osservata ginecomastia, ma era reversibile dopo l'interruzione del trattamento.

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 www.aifa.gov.it/content/ segnalazioni- reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente può manifestare disturbi gastrointestinali transitori.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, altri farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna
codice ATC: G04CX02

Serpens è attivo nel trattamento dei disturbi funzionali collegati con l'ipertrofia prostatica.

L'effetto terapeutico è attribuibile a specifiche azioni farmacologiche del prodotto ed in particolare a:

- inibizione della 5 alfa-reduttasi, enzima cui è dovuta la trasformazione del testosterone in diidrotestosterone, principale responsabile della stimolazione proliferativa della parte immediatamente sottovesicale della ghiandola prostatica;
- antagonismo competitivo nei confronti dei recettori prostatici per il diidrotestosterone;
- azione antiedemigena.

Lo studio di farmacologia speciale per quanto concerne l'aspetto endocrinologico, rivela l'assenza di proprietà estrogene e progestative, mentre presenta proprietà di tipo antiandrogeno puramente periferiche a livello degli organi bersaglio sensibili agli androgeni. Il farmaco non possiede un effetto di inibizione ipofisaria. Con riferimento alla farmacologia generale si è messo in rilievo: l'assenza di effetti sul S.N.C.; l'assenza di proprietà antalgiche; tendenza alla protezione della mucosa gastrica da costrizione aggravata da reserpina, senza tuttavia effetti anticolinergici, effetti antistaminici, effetti sulla velocità di transito intestinale, incidenza sull'escrezione urinaria e sul bilancio ionico, effetti antiinfiammatori nei tests da edema da carragenina ed edema localizzato da destrano; con tecniche che mettono in gioco la fase vascolare della infiammazione, il farmaco manifesta, invece, una netta attività (riduzione dell'edema generalizzato da destrano, confermata dal ripristino del profilo della aggregazione piastrinica modificata da destrano); altre prove hanno dimostrato un effetto riducente della permeabilità capillare.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Lo studio gascromatografico (farmacocinetica nel cane) indica che l'estratto lipidico-sterolico di *Serenoa Repens* viene assorbito dopo somministrazione orale. Si dimostra che il principale componente dell'estratto (che ha un tempo di ritenzione di circa 20.40) si trova nel plasma già 30 minuti dopo la somministrazione con un massimo di concentrazione plasmatica di $55.91 \pm 11.4 \gamma \text{ ml}^{-1}$, discendono a $20 \gamma \text{ ml}^{-1}$ alla prima ora e su questo valore si mantiene fino alla sesta ora. L'andamento dei livelli plasmatici del costituente presente in maggiore concentrazione nell'estratto lipidico sterolico di *Serenoa Repens*, segue in modo soddisfacente la cinetica della risposta biologica. Se infatti osserviamo l'andamento dell'attività antiinfiammatoria studiata sul modello dell'edema generalizzato da destrano nel ratto, possiamo notare che questo estratto somministrato alla dose di 5 g/Kg^{-1} , per via orale determina una riduzione netta del volume delle zampe degli animali trattati con destrano e che questa attività raggiunge il massimo intorno a 75 minuti dal trattamento. I risultati dello studio di biodisponibilità nell'uomo indicano che il principio attivo di *Serpens* viene assorbito dopo somministrazione per via orale; il costituente dell'estratto di *Serenoa Repens* con tempo di ritenzione di circa

20.40 raggiunge in tutti gli individui trattati la massima concentrazione plasmatica alle due ore e si mantiene poi almeno sino alla sesta ora a livelli tali da sostenere un'azione farmacologica duratura nel tempo; i livelli plasmatici massimi nell'uomo si manifestano a un tempo più lungo di quello a cui si manifestano nel cane. Questa diversità è attribuibile unicamente alla diversa forma di somministrazione, infatti mentre nel cane il principio attivo è stato somministrato tal quale, nell'uomo, invece è stato somministrato contenuto in pastiglie rivestite; la lenta dissoluzione di queste pastiglie può spiegare la comparsa della massima concentrazione plasmatica a tempi lunghi; l'andamento cinetico del costituente in questione segue in modo soddisfacente la farmacodinamica del principio attivo somministrato tal quale, per via orale, nel cane.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicologia hanno permesso di accertare che Serpens 320 mg capsule molli è privo di potenziale tossico e ben tollerato, sia sotto l'aspetto macroscopico-funzionale, che microscopico-istopatologico, per somministrazione sia singola che ripetuta a lungo termine. Lo studio della tossicità acuta ha rivelato che la soglia di sicurezza si pone fra 240 e 11.200 volte la dose impiegata in terapia, a seconda dei vari tipi di animali e le diverse vie di somministrazione. La tossicità subacuta ha dimostrato una buona tollerabilità a dosi da 16 a 360 volte la dose terapeutica mentre la tossicità cronica (6 mesi) ha permesso di riscontrare la mancanza di effetti per dosi pari a 40-60 volte la dose terapeutica. Serpens è infine risultato privo di potenziale mutageno e a dosi elevate e ripetute non ha influenzato negativamente la libido e la capacità riproduttiva dei maschi, né la vitalità della prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Gelatina, Glicerolo, Sodio-para-idrossibenzoato di etile (E 215), Sodio-para-idrossibenzoato di propile (E 217), Titanio biossido (E 171), Ferro ossido rosso (E 172), Ferro ossido marrone (E 172), Ferro ossido giallo (E 172).

6.2. Incompatibilità

Non sono state segnalate incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente 2 blister in alluminio e PVC da 8 capsule di gelatina molle da 320 mg e foglio illustrativo.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l.
Via Tiburtina 1143
00156
Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 027313028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04.05.1993

Data del rinnovo più recente: 19.05.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SERPENS 160 mg capsule molli

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula di gelatina molle contiene:

Principio attivo: Estratto lipidico-sterolico di *Serenoa Repens* 160 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Turbe funzionali dell'ipertrofia prostatica.

Gli effetti di Serpens si manifestano elettivamente sulla sintomatologia propria dell'ipertrofia prostatica: pollachiuria, nicturia, disuria, diminuzione del volume e della forza del getto; svuotamento vescicale incompleto e residuo vescicale e sensazione dolorosa di tensione perineale. I risultati della sperimentazione clinica hanno confermato il miglioramento della sintomatologia funzionale in una alta percentuale di casi specie negli stati iniziali e non complicati della malattia. Negli stati più avanzati, la somministrazione di Serpens può risultare utile per alleviare le sofferenze del paziente e per meglio predisporlo ad un eventuale intervento chirurgico. In studi clinici prolungati Serpens ha dimostrato di mantenere a lungo i suoi effetti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Una capsula due volte al giorno (mattina e sera) ai pasti. La posologia può essere variata a giudizio del medico.

È consigliabile che la terapia venga proseguita per un lungo periodo di tempo, comunque non inferiore ai 30 giorni.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Date le sue indicazioni il medicinale è usato solo in pazienti di sesso maschile.

Durante il trattamento il paziente deve essere tenuto sotto continua supervisione medica.

Occasionalmente può manifestarsi nausea, specialmente nei casi in cui il prodotto venga somministrato a stomaco vuoto.

Popolazione pediatrica

Vista la sua indicazione, Serpens non deve essere usato nei bambini.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Il medicinale contiene para-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Per valutare i possibili effetti dell’estratto lipido-sterolico di *Serenoa repens* sull’attività del citocromo P450 sono stati condotti due studi *in vitro* che indicano un’inibizione non significativa su CYP1A2, CYP2D6, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4; un’inibizione modesta su CYP2C8, CYP2C19 e un’inibizione moderata su CYP2C9.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Date le sue indicazioni il medicinale è usato solo in pazienti di sesso maschile. Il prodotto non è indicato in gravidanza e durante l’allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Serpens 160 mg capsule molli non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta gli effetti indesiderati osservati in sette studi clinici, condotti su un totale di 3.593 pazienti: 2.127 trattati con Serpens, per i quali la valutazione di causalità era non “esclusa”.

Gli effetti indesiderati sono riportati di seguito secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi ed elencati di seguito per classi di frequenza come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nessuna reazione avversa era di frequenza “molto rara”, “rara” o “molto comune” e pertanto le relative colonne non sono presenti nella tabella.

Comune	Non comune
Patologie del sistema nervoso	
Cefalea	
Patologie gastrointestinali	
Dolori addominali	Nausea
Patologie epatobiliari	
	Aumento della gamma-glutamyl transferasi Aumento delle transaminasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	

	Rash cutaneo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
	Ginecomastia

Durante gli studi clinici sono stati osservati solo moderati aumenti nelle transaminasi e l'aumento nei test di funzionalità epatica era senza significatività clinica. Inoltre, nell'esperienza post-marketing è stato riportato edema con una frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

È stata osservata ginecomastia, ma era reversibile dopo l'interruzione del trattamento.

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente può manifestare disturbi gastrointestinali transitori.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, altri farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna
codice ATC: G04CX02

Serpens è attivo nel trattamento dei disturbi funzionali collegati con l'ipertrofia prostatica.

L'effetto terapeutico è attribuibile a specifiche azioni farmacologiche del prodotto ed in particolare a:

- inibizione della 5 alfa-reduttasi, enzima cui è dovuta la trasformazione del testosterone in diidrotestosterone, principale responsabile della stimolazione proliferativa della parte immediatamente sottovesicale della ghiandola prostatica;
- antagonismo competitivo nei confronti dei recettori prostatici per il diidrotestosterone;
- azione antiandrogena.

Lo studio di farmacologia speciale per quanto concerne l'aspetto endocrinologico rileva l'assenza di proprietà estrogene e progestative, mentre presenta proprietà di tipo antiandrogeno puramente periferiche a livello degli organi bersaglio sensibili agli androgeni. Il farmaco non possiede un effetto di inibizione ipofisaria. Con riferimento alla farmacologia generale si è messo in rilievo: l'assenza di effetti sul S.N.C.; l'assenza di proprietà antalgiche; tendenza alla protezione della mucosa gastrica da costrizione aggravata da reserpina, senza tuttavia effetti anticolinergici, effetti antistaminici, effetti sulla velocità del transito intestinale, incidenza sull'escrezione urinaria e sul bilancio ionico, effetti antiinfiammatori nei tests da edema da carragenina ed edema localizzato da destrano; con tecniche che mettono in gioco la fase vascolare dell'infiammazione, il farmaco manifesta, invece, una netta attività (riduzione dell'edema generalizzato da destrano, confermata dal ripristino del profilo della aggregazione piastrinica modificata da destrano); altre prove hanno dimostrato un effetto riducente della permeabilità capillare.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Lo studio gascromatografico (farmacocinetica nel cane) indica che l'estratto lipidico-sterolico di *Serenoa Repens* viene assorbito dopo somministrazione orale. Si dimostra che il principale componente dell'estratto (che ha un tempo di ritenzione di circa 20.40) si trova nel plasma già 30 minuti dopo la somministrazione con un massimo di concentrazione plasmatica di $55.91 \pm 11.4 \gamma \text{ ml}^{-1}$, discendono a $20 \gamma \text{ ml}^{-1}$ alla prima ora e su questo valore si mantiene fino alla sesta ora. L'andamento dei livelli plasmatici del costituente presente in maggiore concentrazione nell'estratto lipidico sterolico di *Serenoa Repens*, segue in modo soddisfacente la cinetica della risposta biologica. Se infatti osserviamo l'andamento dell'attività anti-infiammatoria studiata sul modello dell'edema generalizzato da destrano nel ratto, possiamo notare che questo estratto

somministrato alla dose di 5 g/Kg⁻¹, per via orale determina una riduzione netta del volume delle zampe degli animali trattati con destrano e che questa attività raggiunge il massimo intorno a 75 minuti dal trattamento. I risultati dello studio di biodisponibilità nell'uomo indicano che: il principio attivo di *Serpens* viene assorbito dopo somministrazione per via orale; il costituente dell'estratto di *Serenoa repens* con tempo di ritenzione di circa 20.40 raggiunge in tutti gli individui trattati la massima concentrazione plasmatica alle due ore e si mantiene poi almeno sino alla sesta ora a livelli tali da sostenere un'azione farmacologica duratura nel tempo; i livelli plasmatici massimi nell'uomo si manifestano a un tempo più lungo di quello a cui si manifestano nel cane. Questa diversità è attribuibile unicamente alla diversa forma di somministrazione, infatti mentre nel cane il principio attivo è stato somministrato tal quale, nell'uomo invece è stato somministrato contenuto in pastiglie rivestite; la lenta dissoluzione di queste pastiglie può spiegare la comparsa della massima concentrazione plasmatica a tempi lunghi; l'andamento cinetico del costituente in questione segue in modo soddisfacente la farmacodinamica del principio attivo somministrato tal quale, per via orale, nel cane.

6.4. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicologia hanno permesso di accertare che *Serpens* è privo di potenziale tossico e ben tollerato, sia sotto l'aspetto macroscopico-funzionale, che microscopico-istopatologico per somministrazione sia singola che ripetuta a lungo termine. Lo studio della tossicità acuta ha rilevato che la soglia di sicurezza si pone fra 240 e 11.200 volte la dose impiegata in terapia, a seconda dei vari tipi di animali e le diverse vie di somministrazione. La tossicità subacuta ha dimostrato una buona tollerabilità a dosi da 16 a 360 volte la dose terapeutica mentre la tossicità cronica (6 mesi) ha permesso di riscontrare la mancanza di effetti per dosi pari a 40-80 volte la dose terapeutica. *Serpens* è infine risultato privo di potenziale mutageno a dosi elevate e ripetute non ha influenzato negativamente la libido e la capacità riproduttiva dei maschi, nè la vitalità della prole.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Elenco degli eccipienti

Gelatina, Glicerina, Titanio Biossido (E 171), Ferro ossido rosso (E 172), Ferro ossido marrone (E 172), Ferro ossido giallo (E 172), Sodio-para-idrossibenzoato di etile (E 215), Sodio-para-idrossibenzoato di propile (E 217), Acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non sono state segnalate incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente 3 blister in alluminio e PVC da 10 capsule di gelatina molle da 160 mg e foglio illustrativo.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. Group S.r.l.
Via Tiburtina 1143
00156
Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 027313016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04.05.1993

Data del rinnovo più recente: 19.05.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco