

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1) DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

DOXOVENT "400 mg Compresse

DOXOVENT "200 mg BB Granulato per soluzione orale

DOXOVENT 20 mg/ml sciroppo

DOXOVENT "100mg/10ml Soluzione iniettabile per uso endovenoso

### 2) COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### - 400 mg Compresse -

Ogni compressa contiene:

*Principio attivo*

Doxofillina mg 400

#### -200 mg BB Granulato per soluzione orale-

Ogni bustina contiene:

*Principio attivo*

Doxofillina mg 200

#### -20 mg/ml sciroppo

100 ml di sciroppo contengono:

*Principio attivo*

Doxofillina g 2

#### - 100mg/ 10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni fiala da 10 ml contiene:

*Principio attivo*

Doxofillina mg 100

### 3) FORME FARMACEUTICHE

Compresse, granulato per soluzione orale, sciroppo, soluzione iniettabile per uso endovenoso.

### 4) INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Asma bronchiale.

Affezioni polmonari con componente spastica bronchiale.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

- 400 mg Compresse : 1 compressa due/tre volte al giorno negli adulti

- 200 mg BB granulato per soluzione orale : bambini (6-12 anni):

1-3 bustine al giorno (12-18 mg/kg)sciolte in abbondante acqua.

- 20 mg/ml sciroppo: 2 misurini da 10 ml due/tre volte al giorno negli adulti (1 misurino da 10 ml corrisponde a 200 mg di doxofillina)

- 100 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: negli adulti 2 fiale per via endovenosa somministrate in pazienti in clinostatismo e lentamente (15-20 minuti), preferibilmente diluite, in fase acuta. La somministrazione può essere ripetuta ogni 12 ore, a giudizio del medico.

Alla posologia consigliata i livelli plasmatici di doxofillina generalmente non superano i 20 µg/ml, pertanto non si rende indispensabile controllare periodicamente tali livelli.

In caso di aumento di tale posologia e' necessario ricorrere al controllo dei livelli ematici del farmaco (valori terapeutici intorno ai 10 µg/ml, valori ai limiti della tossicità 20 µg/ml).

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità individuale ai componenti del prodotto e sostanze correlate dal punto di vista chimico (es. derivati xantинici).

In caso di infarto miocardio acuto e negli stati ipotensivi.

Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento. (v. paragrafo 4.6).

#### **4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

Numerosi fattori possono ridurre la clearance epatica dei derivati xantинici con aumenti dei livelli plasmatici del farmaco. Tra questi sono compresi l'età, lo scompenso cardiaco congestizio, le affezioni ostruttive croniche del polmone, le gravi epatopatie, le infezioni concomitanti, la contemporanea somministrazione di molti farmaci quali: eritromicina, TAO, lincomicina, clindamicina, allopurinolo, cimetidina, vaccino antinfluenzale, propranololo. In questi casi può essere necessario ridurre il dosaggio del farmaco.

La fenitoina, altri anticonvulsivanti ed il fumo della sigaretta possono aumentare la clearance dei derivati xantинici con riduzione dell'emivita plasmatica. In questi casi può essere necessario aumentare il dosaggio del farmaco.

In caso di fattori che possano influire sulla clearance dei derivati xantинici si raccomanda un monitoraggio della concentrazione dei livelli ematici del farmaco ai fini del controllo del range terapeutico.

La somministrazione del prodotto deve avvenire con prudenza nei cardiopatici, negli ipertesi, negli anziani ed in pazienti con grave ipossiemia, ipertiroidismo, cuore polmonare cronico, insufficienza cardiaca congestizia, epatopatia, ulcera peptica e in pazienti con funzioni renali carenti. In particolare va usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto in questi pazienti vi e' un notevole rallentamento della clearance del farmaco, con persistenza per lunghi periodi, anche dopo sospensione del trattamento, di elevati livelli ematici.

Non esiste alcun rischio di assuefazione, dipendenza o altro.

DOXOVENT 20 mg/ml sciroppo contiene 9.6 vol% di alcool etilico. Ogni dose apporta 1.6 g di alcool equivalenti a 0,83 ml di birra e 2 ml di vino per dose. E' nocivo per chi soffre di alcolismo. Deve essere somministrato con attenzione in bambini, in gravidanza o in allattamento, in soggetti affetti da malattie epatiche, epilessia. L'alcol potrebbe modificare o aumentare l'effetto di altri farmaci.

DOXOVENT 20 mg/ml sciroppo contiene 7,5 g di saccarosio per dose e deve essere somministrato con attenzione in pazienti con diabete mellito.

**TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

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

DOXOVENT non deve essere somministrato insieme ad altri preparati xantинici. Si consiglia un uso moderato di bevande ed alimenti contenenti caffeina.

L'associazione tra DOXOVENT ed efedrina o altri simpaticomimetici richiede cautela.

La contemporanea somministrazione di molti farmaci quali eritromicina, TAO, lincomicina, clindamicina, allopurinolo, cimetidina, vaccino antinfluenzale, propranololo può ridurre la clearance epatica dei derivati xantинici con aumento dei livelli plasmatici del farmaco.

La fenitoina, altri anticonvulsivanti ed il fumo di sigaretta possono aumentare la clearance dei derivati xantинici con riduzione dell'emivita plasmatica. In questi casi può essere necessario aumentare il dosaggio del farmaco.

#### **4.6. Gravidanza ed allattamento**

Le indagini eseguite sull'animale hanno indicato che il principio attivo del preparato DOXOVENT non interferisce con lo sviluppo pre- e post-natale.

Tuttavia, poiché non esiste sufficiente sperimentazione clinica in gravidanza, l'uso del farmaco in corso di gestazione deve essere attentamente valutato caso per caso secondo il criterio rischio-beneficio.

Il farmaco è controindicato durante l'allattamento.

Si ricorda, inoltre, che la somministrazione di DOXOVENT 20 mg/ml sciroppo, per il suo contenuto in alcool etilico, è controindicato in gravidanza.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Il preparato non modifica l'integrità del grado di vigilanza per cui non compromette la guida di autoveicoli e l'uso di macchine che richiedono prontezza di riflessi.

DOXOVENT 20 mg/ml sciroppo, per il suo contenuto in alcol etilico, potrebbe influenzare la capacità di reazione psicomotoria alterando il comportamento individuale nella circolazione stradale o nell'esecuzione di attività lavorative delicate.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Con l'impiego di derivati xantini possono manifestarsi nausea, vomito, dolore epigastrico, cefalea, irritabilità, insonnia, tachicardia, extrasistole, tachipnea ed occasionalmente iperglicemia ed albuminuria. In caso di sovradosaggio possono comparire aritmie cardiache gravi e crisi convulsive tonico-cloniche. Tali manifestazioni possono costituire i primi segni di intossicazione.

La comparsa di effetti collaterali può richiedere la sospensione del trattamento che, se necessario a giudizio del medico, potrà essere ripreso a dosi più basse dopo la scomparsa di tutti i segni ed i sintomi di tossicità.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non essendoci alcun antidoto specifico, in caso di sovradosaggio si deve ricorrere al trattamento sintomatico di collasso cardiovascolare.

### **5) PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

La doxofillina agisce direttamente sulla muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi polmonari in senso miorilassante. In tal modo agisce principalmente come broncodilatatore, vasodilatatore polmonare e miorilassante della muscolatura bronchiale.

L'azione della doxofillina può essere mediata, almeno in parte, dalla inibizione della fosfodiesterasi con il conseguente aumento della concentrazione intracellulare di AMPciclico che determina rilasciamento della muscolatura liscia.

A concentrazioni più elevate la doxofillina può inibire la dismissione di istamina da parte delle cellule.

L'uso prolungato del farmaco non determina assuefazione.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'emivita della doxofillina è superiore alle 6 ore, tanto da consentire costanti livelli plasmatici efficaci con tre somministrazioni al giorno.

È stata studiata nell'uomo la cinetica dopo una singola somministrazione per via endovenosa e per via orale per definire le caratteristiche di distribuzione ed assorbimento del farmaco.

Dopo somministrazione endovenosa di 100 mg di doxofillina a 5 volontari, la distribuzione nel siero della sostanza invariata segue un modello bicompartimentale.

L'area sotto la curva di concentrazione nel siero nella fase di distribuzione costituisce una piccola frazione dell'area totale.

La clearance nel plasma è alta con valori che vanno da 444 a 806 ml/min ed il volume di distribuzione è di circa 1 l/kg.

L'emivita media dopo somministrazione endovenosa è stata calcolata in 65 minuti (da 40 a 96).

Dopo somministrazione della forma farmaceutica compresse i livelli massimi nel plasma sono raggiunti dopo 60 minuti, mentre con la forma farmaceutica sciroppo, a causa del veicolo idroalcolico, si ha un più rapido assorbimento, verificandosi una concentrazione massima entro 30 minuti.

La biodisponibilità assoluta per via orale e' di circa il 62,6%; a pH 7,4 la percentuale di prodotto legata alle proteine plasmatiche e' di circa il 48% .

Meno del 4% della dose somministrata per via orale viene secreta immutata nell'urina.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

#### - *Tossicità acuta* -

DL<sub>50</sub> nel ratto e nel topo trattati per via orale, intraperitoneale ed endovenosa:

Somministrazione orale:            nel ratto = 1022,4 mg/kg  
   nel topo = 841,0 mg/kg

Somministrazione intraperitoneale: nel ratto = 444,7 mg/kg

Somministrazione endovenosa :    nel ratto m. = 360 mg/kg  
   nel ratto f. = 310 mg/kg  
   nel topo m. = 245 mg/kg  
   nel topo f. = 238 mg/kg

Tossicità acuta nel cane beagle orale ed i.p.

Somministrazione orale: superiore a 800 mg/kg

Somministrazione i.p. :            400 mg/kg

#### - *Tossicità subacuta* (tre mesi) - per os

Nel ratto maschio e femmina alle dosi:

7,21 mg/kg - 57,66 mg/kg - 288,40 mg/kg per via orale;

nel ratto maschio alle dosi:

3,625 mg/kg - 29 mg/kg - 145 mg/kg per via intraperitoneale;

nel ratto femmina alle dosi:

3,625 mg/kg per via intraperitoneale;

nel cane beagle maschio e femmina alle dosi:

180 mg/kg - 60 mg/kg - 20 mg/kg per via orale

non sono state osservate alterazioni degne di nota.

#### - *Tossicità cronica* (sei mesi) -

Nel ratto maschio alle dosi:

7,21 mg/kg - 57,66 mg/kg - 288,4 mg/kg per via orale;

nel ratto femmina alle dosi:

7,21 mg/kg - 288,4 mg/kg per via orale;

nel ratto maschio alle dosi:

3,625 mg/kg - 29 mg/kg - 145 mg/kg per via intraperitoneale;

nel ratto femmina alle dosi:

145 mg/kg per via intraperitoneale;

nel cane beagle maschio e femmina alle dosi:  
180 mg/kg - 60 mg/kg - 20 mg/kg

il preparato e' risultato ben tollerato e sprovvisto di azione tossica.

- **Tossicità subacuta** (1 mese) - e.v.

Nel coniglio maschio e femmina alle dosi:

57,68 mg/kg - 28,84 mg/kg - 7,21 mg/kg per via endovenosa

il preparato e' risultato idoneo alla somministrazione protratta per via venosa.

Il preparato e' risultato privo di **tossicità fetale** a seguito delle prove eseguite nel ratto e nel coniglio alle seguenti dosi:

- nel ratto: 57,66 mg/kg per os  
29 mg/kg per i.p.

- nel coniglio: 7,21 mg/kg - 28,84 mg/kg - 115,36 mg/kg per via orale.

Il preparato e' risultato ininfluenza sulla fertilità, sullo sviluppo pre e post-natale e sprovvisto di azione teratogena nel ratto.

La doxofillina e' risultata anche priva di attività mutagena.

## 6) INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

- **400 mg Compresse**

Silice colloidale, amido di mais, mannitolo, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, talco, magnesio stearato.

- **200 mg BB granulato per soluzione orale**

Saccarosio, ammonio glicirizzinato, essenza di menta.

- **20 mg/ml sciroppo**

Saccarosio, alcool etilico, metile p-idrossibenzoato, essenza di menta, ammonio glicirizzinato, acqua depurata.

- **100 mg/10 ml soluzione iniettabile**

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2. - Incompatibilità

Per nessuna delle forme farmaceutiche previste sono state segnalate incompatibilità con altre sostanze.

### 6.3. - Validità

400 mg Compresse: 36 mesi

200 mg BB granulato per soluzione orale: 36 mesi

20 mg/ml sciroppo: 60 mesi

100 mg/10 ml soluzione iniettabile : 36 mesi

### 6.4. - Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna

## 6.5. - Natura e contenuto del contenitore

### **400 mg compresse:**

le compresse vengono confezionate in blisters di PVC accoppiato con alluminio, inseriti in astuccio di cartone litografato, assieme al foglio illustrativo.

Scatola di 20 compresse da 400 mg

### **200 mg BB granulato per soluzione orale:**

le bustine, in alluminio politenato, sono inserite, unitamente al foglio illustrativo, in astuccio di cartone rigido litografato.

Scatola di 20 bustine da 200 mg.

### **20 mg/ml Sciroppo**

lo sciroppo e' contenuto in un flacone di vetro bruno, chiuso con capsula di alluminio a vite, con incorporata guarnizione di polietilene.

Il flacone e' inserito, unitamente al foglio illustrativo ed ad un misurino graduato da 10 ml, in un astuccio di cartone rigido litografato.

Flacone da 200 ml di sciroppo 20 mg/ml

### **100 mg/10 ml soluzione iniettabile :**

le fiale, in vetro neutro di classe idrolitica 1, vengono inserite in apposito contenitore di materiale plastico termoformato, racchiuso, unitamente al foglio illustrativo, in astuccio di cartone rigido litografato.

Scatola di 3 fiale da 100 mg/10 ml

## 6.6. Istruzioni per l'uso

Il preparato può essere maneggiato senza particolari precauzioni. Vedi modo di somministrazione.

## 7) TITOLARE AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OTIFARMA S.r.l. Via Assarotti, 7- 10122 TORINO

## 8) NUMERO AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOXOVENT 400 mg compresse-20 compresse	AIC n. 033887011
DOXOVENT 200 mg BB granulato per soluzione orale -20 bustine	AIC n. 033887035
DOXOVENT 20 mg/ml sciroppo - flacone da 200 ml	AIC n. 033887047
DOXOVENT 100 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 3 fiale	AIC n. 033887023

## 9) DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

DOXOVENT 20 compresse	Febbraio 2000
DOXOVENT 20 bustine	Febbraio 2000
DOXOVENT sciroppo, flacone 200 ml	Febbraio 2000
DOXOVENT 3 fiale e.v.	Febbraio 2000

## 10) DATA DI REVISIONE DEL TESTO FEBBRAIO 2010

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).*