

Allegato I

Elenco dei nomi, della(e) forma(e) farmaceutica(che), dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, delle vie di somministrazione, dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli stati membri

Stato Membro /EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di fantasia	INN & Concentrazione	Forma Farmaceutica	Specie di destinazione
Austria	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Austria	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Belgio	Eurovet N.V. Poorthoevestraat 4, 3 550 Heusen-Zolder Belgium	Soludox 50%	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini Polli
Repubblica Ceca	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Danimarca	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox Vet.	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Estonia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber sigadele	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini

Stato Membro /EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di fantasia	INN & Concentrazione	Forma Farmaceutica	Specie di destinazione
Estonia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, suukaudse lahuse pulber kanadele	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Finlandia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Finlandia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi kanoille	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Francia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour poulets	Doxiciclina (iclato) 433 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Francia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 433 mg/g poudre pour administration dans l'eau de boisson pour porcs.	Doxiciclina (iclato) 433 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Germania	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Hühner	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli

Stato Membro /EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di fantasia	INN & Concentrazione	Forma Farmaceutica	Specie di destinazione
Germania	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Grecia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g κόνις για χρήση στο πόσιμο νερό για όρνιθες	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Ungheria	Eurovet Animal Health B.V., P.O. 179, Handelsweg 25, NL-5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50% pulvis A.U.V.	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Italia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Italy	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per per polli.	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Lettonia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Lettonia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni vistām	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli

Stato Membro /EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di fantasia	INN & Concentrazione	Forma Farmaceutica	Specie di destinazione
Lituania	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 500 mg/g, geriamieji milteliai,	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini Polli
Paesi Bassi	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXY ORT 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini Polli.
Paesi Bassi	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179, 5530 AD Bladel The Netherlands	DOXYFAR 50% Poeder voor toediening aan het drinkwater van varkens en kippen	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini Polli.
Paesi Bassi	Eurovet Animal Health B.V. Handelsveg 25 - PO Box 179 5530 AD Bladel The Netherlands	SOLUDOX 50%, poeder voor toediening via het drinkwater aan varkens en kippen	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini Polli.
Paesi Bassi	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg per gram voor gebruik in drinkwater voor kippen	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Polonia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 50%; 500 mg/g proszek do podawania w wodzie do picia dla swiń i kur	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini Polli

Stato Membro /EEA	Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio	Nome di fantasia	INN & Concentrazione	Forma Farmaceutica	Specie di destinazione
Slovacchia	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g prášok pre užívanie s pitnou vodou pre ošípané	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Spagna	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para porcino	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Spagna	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g polvo para administración en agua de bebida para pollos.	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Regno Unito	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox, 500 mg/g, Water Soluble Powder for Pigs	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini
Regno Unito	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for chickens	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Polli
Regno Unito	Eurovet Animal Health B.V., Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands	Soludox 500 mg/g powder for use in drinking water for pigs	Doxiciclina iclato 500 mg/g	polvere per uso in acqua da bere	Suini

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto generale della valutazione scientifica di Doxyfar 50% e denominazioni associate (*vedere Allegato I*)

1. Introduzione

Doxyfar 50% e denominazioni associate è una polvere da utilizzare nell'acqua da bere contenente il principio attivo doxiciclina iclato 500 mg/g. La doxiciclina è un antibiotico semisintetico appartenente alla classe delle tetracicline. Le tetracicline hanno un ampio spettro di attività contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi, micoplasmi, clamidie, rickettsie e alcuni protozoi. La doxiciclina è un antibiotico batteriostatico e la sua azione si basa sull'inibizione della sintesi proteica intracellulare legandosi alla sottounità 30-S del ribosoma batterico.

In seguito alle divergenti decisioni nazionali adottate dagli Stati membri in merito all'autorizzazione di Doxyfar 50% e denominazioni associate, la questione è stata sottoposta al CVMP ai sensi dell'articolo 34, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE al fine di risolvere le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche dei prodotti (SPC) autorizzati a livello nazionale nell'Unione europea.

Le principali disarmonie degli SPC esistenti riguardavano:

- Specie bersaglio;
- Indicazioni;
- Quantità da somministrare;
- Tempi di attesa.

È stato rilevato che gli Stati membri non hanno adottato decisioni "effettivamente" divergenti riguardo alle specie bersaglio (polli e suini) perché le decisioni del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di includere/escludere polli e/o suini come specie bersaglio erano basate su motivi commerciali e i dati a sostegno delle domande erano gli stessi.

2. Discussione dei dati disponibili

Polli

I dati erano stati precedentemente presentati come parte del recente deferimento ai sensi dell'articolo 35 per tutte le concentrazioni di polveri idrosolubili e soluzioni orali contenenti doxiciclina iclato destinate al pollame e da somministrare nell'acqua da bere (EMA/V/A/047). Per il trattamento di *P. multocida* è stato concordato un regime di dosaggio di 10 mg/kg di peso corporeo per 4 o 5 giorni. Per *O. rhinotracheale* non è stato possibile confermare alcuna dose terapeutica. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i dati del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) da cui si evince che negli ultimi 5 anni nell'Unione europea non vi sono state segnalazioni di eventi avversi nei polli, compresa la sospetta mancanza di efficacia attesa. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto in maniera convincente che nel campo la differenziazione tra *Pasteurellosis* e *O. rhinotracheale* nel pollame poteva essere prontamente effettuata. Sulla base dell'utilizzo ormai consolidato e dell'assenza di dati riguardo alla sospetta mancanza di efficacia attesa, i regimi di dosaggio per le infezioni causate da *P. multocida* di 10 mg di doxiciclina iclato per kg di peso corporeo per 3-4 giorni consecutivi e per le infezioni causate da *O. rhinotracheale* di 20 mg di doxiciclina iclato per kg di peso corporeo per 3-4 giorni consecutivi sono stati considerati accettabili.

Sono stati presentati i dati sulla deplezione dei residui per la carne di pollo per entrambi i regimi di dosaggio (10 mg di doxiciclina iclato per kg di peso corporeo al giorno per 4 giorni e 20 mg di

doxiciclina iclato per kg di peso corporeo al giorno per 4 giorni). Per la carne di pollo, un tempo di attesa di 3 giorni in seguito a una dose di 10 mg di doxiciclina iclato per kg di peso corporeo al giorno per 4 giorni è stato ritenuto accettabile. Sempre per la carne di pollo, è stato altresì considerato accettabile un tempo di attesa di 12 giorni in seguito a una dose di 20 mg di doxiciclina iclato per kg di peso corporeo al giorno per 4 giorni.

Suini

Non è stata rilevata alcuna evidente discrepanza tra gli Stati membri nel regime di dosaggio del prodotto per i suini.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito evidenza che la farmacocinetica di base della doxiciclina, somministrata oralmente ai suini a un dosaggio di 12,5 mg/kg di peso corporeo, fornisce livelli di plasma pari a 0,71 - 1,14 µg/ml (Pijpers et al. (1991)¹. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha altresì confermato (Bousquet et al. 1998)² che la doxiciclina si concentra nelle secrezioni nasali e se somministrata a regimi di dosaggio compresi tra 11,8 e 13,3 mg/kg di peso corporeo per 1 ora al giorno, si raggiungono concentrazioni comprese tra 0,7 e 1 µg/ml nei polmoni e concentrazioni nasali di 1,7 +/- 0,4 µg/ml. Se lo stesso mangime è fornito ad libitum durante il giorno la concentrazione nei polmoni sale a 2,9 +/- 0,6 µg/ml. Bousquet et al. 1997³ fornisce evidenza di concentrazioni minime inibitorie (MIC) di doxiciclina contro: *P. multocida* di 0,13 - 2,0 µg/ml (55 ceppi), *A. pleuropneumoniae* 0,25 - 2,0 µg/ml (59 ceppi), *M. hyponeumoniae* 0,016 - 2 µg/ml (26 ceppi). È significativo che non sia stata osservata alcuna resistenza incrociata tra ossitetraciclina e doxiciclina. Da questi dati è possibile prevedere che le concentrazioni di doxiciclina superano la MIC nel tessuto bersaglio per la maggior parte dei patogeni menzionati nei suini.

È stato richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare dati a sostegno delle specie bersaglio e delle indicazioni nei suini. In risposta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i dati del PSUR riguardanti gli ultimi 5 anni. Negli ultimi 5 anni non vi sono state segnalazioni di eventi avversi nei suini, compresa la sospetta mancanza di efficacia attesa.

I dati sulla deplezione dei residui per la carne di suino sono stati messi a disposizione e hanno confermato un tempo di attesa di 4 giorni quando ai suini è somministrata una dose di 12,5 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per un massimo di 8 giorni.

3. Valutazione del rapporto rischi/benefici

Valutazione dei benefici

Polli

Non sono stati forniti dati per i polli; tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato dati a sostegno del recente deferimento ai sensi dell'articolo 35 per tutte le concentrazioni di polveri idrosolubili e soluzioni orali contenenti doxiciclina iclato destinate al pollame e da somministrare nell'acqua da bere (EMA/V/A/047).

È stato convenuto che le specie bersaglio dovessero essere armonizzate in tutti gli Stati membri in cui il prodotto è autorizzato o in attesa di autorizzazione, e in conformità del recente articolo 35 sono state

¹ Pijpers, A. *et al.* (1991), Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline, and monocyline in pigs after oral administration in feed. *J. Amer. Sci.* 69, 4512-4522

² Bousquet *et al.* 1998, Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed *Vet.Res.* 29 , 475-485

³ Bousquet E., Morvan H., Aitken I., Morgan J.H.(1997), Comparative in vitro activity of doxycycline and oxytetracycline against porcine respiratory pathogens, *Veterinary Record*, luglio 12, 141(2), pagg. 37-40

accettate armonizzazioni quali "polli (broiler, pollastre, riproduttori)" e le seguenti indicazioni per Doxifar 50% e denominazioni associate:

- Polli (broiler, pollastre, riproduttori): laddove la malattia clinica è presente negli allevamenti, per ridurre la mortalità, la morbilità e i segni clinici e per ridurre le lesioni dovute a *Pasteurella multocida* o per ridurre la morbilità e le lesioni in infezioni respiratorie causate da *O. rhinotracheale*.

Al momento del deferimento ai sensi dell'articolo 35, non vi era alcuna evidenza documentata riguardo alla sospetta mancanza di efficacia attesa dei prodotti a base di doxiciclina nei polli. Sono stati forniti dati a sostegno dell'indicazione per *P. multocida* a una dose giornaliera di 10 mg di doxiciclina iclato per kg di peso corporeo. I dati non sono risultati conclusivi in merito all'indicazione per *O. rhinotracheale*, ma è stato convenuto che sulla base dell'utilizzo ormai consolidato e dell'assenza di segnalazioni di eventi avversi, compresa la sospetta mancanza di efficacia attesa, il dosaggio attuale poteva essere considerato sicuro ed efficace.

Per Doxyfar 50% e denominazioni associate è stata accettata la seguente dose raccomandata:

- Polli (broiler, pollastre, riproduttori): 10 mg di doxiciclina iclato per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni per il trattamento di infezioni causate da *P. multocida* e 20 mg di doxiciclina iclato per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni per il trattamento di infezioni causate da *O. rhinotracheale*.

I dati sulla deplezione dei residui nei polli sono a favore di un tempo di attesa di 3 giorni per la carne se ai polli è somministrata una dose di 10 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per 4 giorni.

I dati sulla deplezione dei residui nei polli sono a favore di un tempo di attesa di 12 giorni per la carne se ai polli è somministrata una dose di 20 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno per 4 giorni.

Suini

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una serie di riferimenti di letteratura a conferma della previsione che, se somministrata al dosaggio proposto, la concentrazione di doxiciclina nei tessuti in questione avrebbe superato la MIC per la maggior parte dei patogeni bersaglio. Non sono stati forniti altri dati di studi clinici o studi sul campo.

Sono stati altresì presentati dati pubblicati riguardanti i livelli esistenti di resistenza alla doxiciclina nei patogeni bersaglio. La maggior parte dei dati citati riguardava la resistenza alle tetracicline in generale ed è stato osservato che la resistenza alla doxiciclina in particolare era meno frequentemente documentata. Non sono risultati dati indicativi di maggiori livelli di resistenza ed è stata altresì valutata la rilevanza della resistenza incrociata tra doxiciclina e tetracicline meno recenti, ma anche in questo caso i dati erano insufficienti per consentire di trarre solide conclusioni.

Per i suini non vi sono state segnalazioni di eventi avversi, compresa la sospetta mancanza di efficacia attesa del prodotto nei dati del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza riguardanti gli ultimi 5 anni. Si ritiene che la doxiciclina iclato abbia un "uso ormai consolidato".

Per Doxyfar 50% e denominazioni associate sono state accettate le seguenti indicazioni:

- Suini: per il trattamento di segni clinici associati a malattia respiratoria suina causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibili alla doxiciclina.

Per Doxyfar 50% e denominazioni associate è stata accettata la seguente dose raccomandata:

- Suini: 12,5 mg di doxiciclina iclato (25 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 4 giorni consecutivi. Se in questo periodo non si rileva alcun miglioramento nei segni clinici occorre rivedere la diagnosi e modificare il trattamento. In caso di infezioni gravi il periodo di trattamento può essere prolungato per un massimo di 8 giorni consecutivi come stabilito dal chirurgo veterinario incaricato.

I dati sulla deplezione dei residui nei suini sono a favore di un tempo di attesa di 4 giorni per la carne se ai suini è somministrata una dose di 12,5 mg di doxiciclina iclato/kg di peso corporeo/giorno fino a 8 giorni.

Valutazione dei rischi

Secondo i criteri dell'OMS del 2007 la doxiciclina è classificata come "antibiotico molto importante" per uso umano e "criticamente importante" per uso veterinario. Nella medicina umana, la doxiciclina è il trattamento di elezione per la cura di tracheobronchite acuta, bronchite acuta e bronchiolite acuta causate da infezioni batteriche primarie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) e superinfezioni batteriche (*Pneumococci*, *Haemophilus*, spp). La trasmissione alimentare, diretta e ambientale di microrganismi resistenti (determinanti resistenti) deve essere considerata un rischio correlato all'utilizzo del prodotto nonostante il fatto che la quantificazione della trasmissione di agenti zoonotici e il trasferimento orizzontale di geni di resistenza tra batteri animali e umani è estremamente difficile *in vivo* (F.J. Angulo *et al.*, 2004)⁴. È stato evidenziato, al momento del deferimento ai sensi dell'articolo 35 per polveri idrosolubili e soluzioni orali contenenti doxiciclina iclato, che vi era un'elevata percentuale di resistenza alle tetracicline in *E. coli* isolato da polli (De Jong *et al.*, 2009)⁵.

Sono stati documentati elevati livelli di resistenza alle tetracicline nei patogeni respiratori dei suini (studio ARBAO-II, 2008)⁶. Sebbene la resistenza in questi ultimi patogeni possa avere una scarsa rilevanza per la salute pubblica, è necessario stabilire un regime di dosaggio appropriato per limitare lo sviluppo di resistenze al fine di proteggere la salute degli animali.

Riguardo al regime di dosaggio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha valutato la farmacocinetica/farmacodinamica come parametro che limita lo sviluppo di resistenze. Tuttavia, si conviene che i livelli di resistenza alle tetracicline segnalati in letteratura non possono essere direttamente applicati alla doxiciclina e che la maggiore liposolubilità della doxiciclina può spiegare perché *in vitro* la sensibilità degli organismi sia stata mantenuta malgrado l'emergente resistenza alla tetraciclina. La mancanza di un programma di sorveglianza con base epidemiologica e la metodologia standardizzata di verifica della sensibilità complicano l'interpretazione delle segnalazioni. Inoltre, in assenza di dati di farmacovigilanza avversi indicanti la sospetta mancanza di efficacia attesa, non si ritiene giustificata la revisione del regime di dosaggio.

Non vi sono proposte di modifica del regime di dosaggio per i polli e i suini e pertanto non vi sarà una maggiore esposizione dell'ambiente alla doxiciclina.

Gestione o misure di riduzione dei rischi

Le precauzioni per limitare lo sviluppo di resistenze raccomandate dal CVMP nel corso del deferimento ai sensi dell'articolo 35 sono state inserite nella sezione 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Queste avvertenze sono state ampliate per tenere conto della resistenza alle tetracicline

⁴ F. J. Angulo *et al.*, Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance, J. Vet. Med.. 51: 374 – 379

⁵ De Jong *et al.*: A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal bacteria isolated from healthy food producing animals. J Antimicrob. Chemotherapy 63, 733-744,2009

⁶ Studio ARBAO-II, Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004, Acta Veterinaria Scandinavica 50(19) (2008)

riconosciuta negli isolati da suini. Ulteriori informazioni sono state inserite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto riguardo ai meccanismi di resistenza alle tetracicline in generale.

I dati presentati sulla deplezione dei residui nei polli hanno consentito di stabilire i tempi di attesa per la carne di pollo. Per la carne di pollo si ritiene accettabile un tempo di attesa di 3 giorni se i polli sono trattati con una dose di 10 mg di doxiciclina iclato/kg p.c./giorno per 4 giorni, e un tempo di attesa di 12 giorni per la carne se i polli sono trattati con una dose di 20 mg di doxiciclina iclato/kg p.c./giorno per 4 giorni.

Se i suini sono trattati con una dose di 12,5 mg di doxiciclina iclato/kg p.c./giorno per 8 giorni, tempi di attesa di 4 giorni per la carne garantiscono la sicurezza del consumatore.

Valutazione del rapporto benefici/rischi

È evidente che i dati scientifici disponibili a sostegno di numerose indicazioni proposte per l'impiego del prodotto sono molto limitati. Tuttavia si può dire che esso abbia "un utilizzo ormai consolidato".

Inoltre, non vi sono evidenze di farmacovigilanza documentate di rischio grave riguardo agli attuali regimi di dosaggio per i polli o i suini. Pertanto tali regimi possono essere mantenuti.

Le avvertenze generali e le informazioni riguardo alla resistenza antimicrobica sono state rafforzate.

La conclusione finale in merito al rapporto benefici/rischi per l'utilizzo del prodotto rimane positiva.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- Il CVMP ha considerato che lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo,
- Il CVMP ha riesaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha valutato tutti i dati presentati,

il CVMP raccomanda la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per Doxyfar 50% e denominazioni associate (*vedere Allegato I*).

Allegato III

**Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichetta,
foglietto illustrativo**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.

Soludox 433 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli (solo Francia).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 grammo di polvere contiene:

Principio attivo:

Doxiciclina iclato 500 mg, corrispondenti a 433 mg di doxiciclina

FRANCIA: Doxiciclina 433 mg, corrispondenti a 500 mg di doxiciclina iclato

Eccipienti:

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per uso in acqua di bevanda

Polvere cristallina gialla

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Suini e polli (polli da carne, pollastre, polli da riproduzione)

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Suini: Per il trattamento dei segni clinici associati alle malattie respiratorie nei suini, causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibili alla doxiciclina.

Polli: Laddove la malattia clinicamente manifesta è presente nell'allevamento, per diminuire mortalità, morbilità e segni clinici e per ridurre le lesioni dovute a Pasteurellosis causate da *Pasteurella multocida* o per ridurre la morbilità e le lesioni nelle infezioni respiratorie causate da *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Non usare in animali con insufficienza epatica.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Nessuna.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Data la possibile variabilità (tempo, area geografica) nella sensibilità dei batteri alla doxiciclina, soprattutto le sensibilità di *A. pleuropneumoniae* e di *O. rhinotracheale* possono variare da paese a paese e

anche da allevamento ad allevamento, si raccomandano campionamenti batteriologici e test di sensibilità. L'uso del prodotto deve basarsi sulla coltura e sulla sensibilità dei microrganismi dei casi malati nell'allevamento. Se questo non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello dell'allevamento) in merito alla suscettibilità dei batteri bersaglio. Non è possibile ottenere un'eradicazione degli agenti patogeni bersaglio, pertanto il farmaco deve essere combinato con buone pratiche di gestione, ad es. buona igiene, ventilazione adeguata, nessuna sovrappopolazione di bestiame.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

In caso di allergia accertata alla classe di antibiotici delle tetracicline, prestare particolare attenzione durante il maneggiamento di questo prodotto o della soluzione medicata.

Durante la preparazione e la somministrazione dell'acqua da bere medicata, evitare il contatto del prodotto con la cute e l'inalazione di particelle di polvere. Durante la manipolazione del prodotto si consiglia di indossare guanti impermeabili (ad es. di gomma o di lattice) e una maschera adeguata (ad esempio un respiratore con mascherina monouso conforme alla norma europea EN149).

In caso di contatto con gli occhi o con la pelle, sciacquare la zona interessata con abbondante acqua pulita e, in caso d'irritazione, rivolgersi al medico. Lavare immediatamente le mani e la pelle contaminata dopo la manipolazione del prodotto.

Se dopo l'esposizione si sviluppano sintomi come un'eruzione cutanea, rivolgersi ad un medico e mostrargli quest'avvertenza. Gonfiore di viso, labbra e occhi o difficoltà respiratorie sono i sintomi più seri e richiedono assistenza medica urgente.

Non fumare, mangiare né bere quando si manipola il prodotto.

Adottare misure per evitare la generazione di polvere durante la miscelazione del prodotto nell'acqua. Evitare il contatto diretto con cute e occhi durante la manipolazione del prodotto per evitare una sensibilizzazione e dermatiti da contatto.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

In casi molto rari, le tetracicline possono indurre fotosensibilità e reazioni allergiche. In caso di sospette reazioni avverse, interrompere il trattamento. Informare il medico veterinario se si verificano reazioni avverse non segnalate.

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La doxiciclina ha una bassa affinità per la formazione di complessi con il calcio e alcuni studi hanno dimostrato che la doxiciclina influisce minimamente sulla formazione scheletrica. Non sono stati osservati effetti negativi nei polli dopo la somministrazione di dosi terapeutiche di doxiciclina.

In assenza di studi specifici, l'uso del prodotto non è raccomandato in gravidanza o durante l'allattamento.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme d'interazione

Non associare con antibiotici con attività battericida, ad es. penicilline o cefalosporine.

L'assorbimento di doxiciclina può diminuire in presenza di quantità elevate di calcio, ferro, magnesio o alluminio nell'alimentazione. Non somministrare insieme ad antiacidi, preparati a base di caolino e ferro.

Si consiglia di osservare un intervallo di 1-2 ore tra la somministrazione di altri prodotti contenenti cationi polivalenti, poiché questi ultimi limitano l'assorbimento delle tetracicline.

La doxiciclina aumenta l'azione degli anticoagulanti.

La solubilità del prodotto è pH dipendente e precipita se miscelata in soluzione alcalina.

Non conservare l'acqua da bere in contenitori metallici.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Somministrare per via orale con l'acqua da bere

La dose raccomandata nei suini è:

12,5 mg di doxiciclina iclato (25 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 4 giorni consecutivi. Se non si osserva alcun miglioramento dei segni clinici in questo arco di tempo, rivedere la diagnosi e modificare il trattamento. In caso di gravi infezioni, la durata del trattamento può essere prolungata per un massimo di 8 giorni consecutivi come stabilito dal medico veterinario curante.

La dose raccomandata nei polli è:

10 mg di doxiciclina iclato (20 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni consecutivi in caso di infezioni causate da *P. multocida* e

20 mg di doxiciclina iclato (40 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni consecutivi in caso di infezioni causate da *O. rhinotracheale*.

La quantità giornaliera esatta del prodotto si calcola sulla base della dose da usare e del numero e del peso degli animali da trattare. Per calcolare la concentrazione del prodotto nell'acqua da bere, è possibile utilizzare la seguente formula:

$$\frac{\text{mg di prodotto/kg di peso corporeo/giorno} \times \text{peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Consumo giornaliero medio di acqua (l) per animale}} = \dots \text{ mg di prodotto per l di acqua da bere}$$

Per assicurare un dosaggio corretto, è necessario determinare il peso corporeo nel modo più preciso possibile. L'assunzione di acqua da bere medicata dipende dalla condizione clinica dei suini/polli. Per ottenere il dosaggio corretto, la concentrazione della doxiciclina deve essere adeguata di conseguenza. Si raccomanda di utilizzare apparecchi di pesatura adeguatamente tarati se si usano confezioni parziali. La quantità giornaliera deve essere aggiunta all'acqua da bere in modo tale che tutto il farmaco venga consumato nell'arco di 24 ore. L'acqua da bere medicata deve essere ripreparata o sostituita ogni 24 ore. Si consiglia di preparare una presoluzione concentrata - circa 100 grammi di prodotto per litro di acqua da bere - e di diluirla ulteriormente a concentrazioni terapeutiche, se necessario. In alternativa, la soluzione concentrata può essere usata in un dosatore proporzionale per acqua. La solubilità del prodotto è pH dipendente e può precipitare in caso di miscelazione in acqua da bere alcalina dura. Usare a concentrazioni minime di 200 mg di polvere per litro di acqua da bere nelle zone con acqua da bere dura alcalina (durezza superiore a 10,2 °d e pH superiore a 8,1). Durante il periodo di trattamento, gli animali non devono avere accesso ad altre fonti di acqua oltre a quella medicata.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti)

Sovradosaggi fino a 1,6 volte la dose raccomandata in etichetta non hanno comportato segni clinici attribuibili al trattamento. I polli tollerano sovradosaggi doppi di doxiciclina (40 mg/kg) senza alcun effetto clinico.

4.11 Tempi di attesa

Suini:

- Carne e visceri: 4 giorni

Polli:

- Carne e visceri: 3 giorni, dopo la posologia di 10 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

- Carne e visceri: 12 giorni, dopo la posologia di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

- Uova: uso non autorizzato in galline ovaiole che producono uova per consumo umano.

Non usare entro 4 settimane dall'inizio del periodo di ovodeposizione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici - tetracicline. Codice ATCvet: QJ 01 AA 02

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La doxiciclina appartiene al gruppo degli antibiotici tetraciclinici. Questi antibiotici hanno un ampio spettro di attività antimicrobica e condividono la stessa struttura di base del naftacenecarbossamide policiclico.

La doxiciclina è principalmente un farmaco batteriostatico. Esercita la propria azione inibendo la sintesi proteica della cellula batterica. L'inibizione della sintesi delle proteine batteriche comporta disordini di tutte le funzioni necessarie per la vita dei batteri. Ne risultano inficiate soprattutto la divisione cellulare e la formazione della parete cellulare.

La doxiciclina è un antibiotico ad ampio spettro, attivo nei confronti di un elevato numero di microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi, aerobi e anaerobi, micoplasmi, clamidie e rickettsia.

Per *Ornithobacterium rhinotracheale*, i risultati dimostrano una grande variazione di sensibilità da alta a bassa, a seconda della regione geografica di provenienza dei ceppi isolati.

Nei suini, anche la resistenza degli agenti patogeni nei confronti della doxiciclina può variare; soprattutto i dati sulla sensibilità di *A. pleuropneumoniae* possono essere diversi a seconda del paese e anche dell'allevamento.

In generale sono stati segnalati quattro meccanismi di resistenza acquisiti dai microrganismi contro le tetracicline: accumulo diminuito delle tetracicline (permeabilità ridotta della parete della cellula batterica ed efflusso attivo), protezione proteica del ribosoma batterico, inattivazione enzimatica dell'antibiotico e mutazioni dell'rRNA (che impediscono il legame delle tetracicline al ribosoma). La resistenza alle tetracicline viene normalmente acquisita per mezzo di plasmidi o altri elementi mobili (ad es. trasposoni coniugativi). È stata descritta resistenza crociata anche tra tetracicline. Data la maggiore liposolubilità e facilità di passare attraverso le membrane cellulari (a confronto con le tetracicline), doxiciclina mantiene un certo grado di efficacia nei confronti dei microrganismi con resistenza alle tetracicline acquisita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La doxiciclina viene assorbita nello stomaco e nella prima parte del duodeno. A confronto con le tetracicline delle generazioni precedenti, l'assorbimento di doxiciclina è meno influenzato dalla presenza di cationi bivalenti nel cibo. La biodisponibilità nei suini non a digiuno è circa del 21%.

Dopo la somministrazione orale a una dose di 12,8 mg/kg, le concentrazioni allo steady state durante la medicazione vanno da una C_{min} di 0,40 µg/ml nel primo mattino a una C_{max} di 0,87 µg/ml nel tardo pomeriggio nei suini.

Dopo la somministrazione di doxiciclina iclato a una dose effettiva di 21 mg/kg di peso corporeo nei polli, le concentrazioni medie plasmatiche superiori a 1 µg/ml sono state raggiunte entro 6 ore e sono durate 6 ore dopo il termine del trattamento. Da 24 a 96 ore dopo l'inizio del trattamento, le concentrazioni plasmatiche di doxiciclina hanno superato 2 µg/ml. Dopo la somministrazione di doxiciclina iclato a una dose effettiva di 10 mg/kg di peso corporeo allo steady state, le concentrazioni plasmatiche sono andate da 0,75 a 0,93 µg/g tra 12 e 96 ore dopo l'inizio del trattamento.

Poiché la doxiciclina è altamente solubile nei lipidi, presenta una buona penetrazione tissutale. Per doxiciclina sono stati segnalati rapporti tessuto dell'apparato respiratorio/ plasma di 1,3 (polmoni sani), 1,9 (polmoni polmonitici) e 2,3 (mucosa nasale). Il legame alle proteine plasmatiche è elevato (oltre il 90%).

Doxiciclina viene metabolizzata difficilmente. Doxiciclina viene principalmente escreta nelle feci.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido tartarico

6.2 Incompatibilità

La solubilità di doxiciclina è pH dipendente. La precipitazione si verifica in una soluzione alcalina. In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 9 mesi

Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione conformemente alle istruzioni: dopo la ricostituzione con acqua, tutto il prodotto rimasto dopo 24 ore deve essere gettato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Tenere la busta ben chiusa dopo la prima apertura per proteggerla dall'umidità.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Buste da 100g, 250g, 500g e 1 kg e 10 buste da 100g in una scatola.

Formate da un laminato di poliestere/polietilene/alluminio/polietilene o di poliestere/polietilene/alluminio/ionomero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare con i dati nazionali

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare con i dati nazionali

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Completare con i dati nazionali

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Completare con i dati nazionali

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Completare con i dati nazionali

**TESTO ETICHETTA
BUSTE SINGOLE**

1x 100g/250g/500g/1kg

**Sulla busta singola sarà stampato il testo completo
Il formato usato è specifico per questo tipo di etichettatura**

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
=
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
=
FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.

Doxiciclina iclato

Solo FRANCIA: Soludox 433 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.

Doxiciclina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Composizione per grammo di prodotto

Principio attivo:

Doxiciclina iclato 500 mg corrispondenti a 433 mg di doxiciclina

Francia: Doxiciclina 433 mg corrispondenti a 500 mg di doxiciclina iclato

Eccipienti

Acido tartarico 500 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere gialla per uso in acqua da bere

4. CONFEZIONI

100 g (250 g, 500 g, 1 kg)

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e polli (polli da carne, pollastre, polli da riproduzione)

6. INDICAZIONE(I)

Suini: Per il trattamento dei segni clinici associati alle malattie respiratorie nei suini, causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibili alla doxiciclina.

Polli: Laddove la malattia clinicamente manifesta è presente nell'allevamento, per diminuire mortalità, morbilità e segni clinici e per ridurre le lesioni dovute a Pasteurellosis causate da *Pasteurella multocida* o per ridurre la morbilità e le lesioni nelle infezioni respiratorie causate da *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
Non usare in animali con insufficienza epatica.

8. REAZIONI AVVERSE

In casi molto rari, le tetracicline possono indurre fotosensibilità e reazioni allergiche. In caso di sospette reazioni avverse, interrompere il trattamento. Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questa etichetta, si prega di informarne il medico veterinario.

9. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrare per via orale con l'acqua da bere

La dose raccomandata nei suini è:

12,5 mg di doxiciclina iclato (25 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 4 giorni consecutivi. Se non si osserva alcun miglioramento dei segni clinici in questo arco di tempo, rivedere la diagnosi e modificare il trattamento. In caso di gravi infezioni, la durata del trattamento può essere prolungata per un massimo di 8 giorni consecutivi come stabilito dal medico veterinario curante.

La dose raccomandata nei polli è:

10 mg di doxiciclina iclato (20 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni consecutivi in caso di infezioni causate da *P. multocida* e

20 mg di doxiciclina iclato (40 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni consecutivi in caso di infezioni causate da *O. rhinotracheale*.

La quantità giornaliera esatta del prodotto si calcola sulla base della dose da usare e del numero e del peso degli animali da trattare. Per calcolare la concentrazione del prodotto nell'acqua da bere, è possibile utilizzare la seguente formula:

$$\frac{\text{mg di prodotto/kg di peso corporeo/giorno} \times \text{peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Consumo giornaliero medio di acqua (l) per animale}} = \dots \text{ mg di prodotto per l di acqua da bere}$$

Per assicurare un dosaggio corretto, è necessario determinare il peso corporeo nel modo più preciso possibile. L'assunzione di acqua di bevanda medicata dipende dalla condizione clinica dei suini/polli. Per ottenere il dosaggio corretto, la concentrazione della doxiciclina deve essere adeguata di conseguenza. Si raccomanda di utilizzare apparecchi di pesatura adeguatamente tarati se si usano confezioni parziali. La quantità giornaliera deve essere aggiunta all'acqua di bevanda in modo tale che tutto il farmaco venga consumato nell'arco di 24 ore. L'acqua di bevanda medicata deve essere ripreparata o sostituita ogni 24 ore. Si consiglia di preparare una presoluzione concentrata - circa 100 grammi di prodotto per litro di acqua di bevanda - e di diluirla ulteriormente a concentrazioni terapeutiche, se necessario. In alternativa, la soluzione concentrata può essere usata in un dosatore proporzionale per acqua. La solubilità del prodotto è pH dipendente e può precipitare in caso di miscelazione in acqua di bevanda alcalina dura. Usare a concentrazioni minime di 200 mg di polvere per litro di acqua di bevanda nelle zone con acqua di bevanda dura alcalina (durezza superiore a 10,2 °d e pH superiore a 8,1). Durante il periodo di trattamento, gli animali non devono avere accesso ad altre fonti di acqua oltre a quella medicata.

10. TEMPI DI ATTESA

Suini:

- Carne e visceri: 4 giorni

Polli:

- Carne e visceri: 3 giorni, dopo la posologia di 10 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.
- Carne e visceri: 12 giorni, dopo la posologia di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.
- Uova: uso non autorizzato in galline ovaiole che producono uova per consumo umano.
Non usare entro 4 settimane dall'inizio del periodo di ovodeposizione.

11. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Data la possibile variabilità (tempo, area geografica) nella sensibilità dei batteri alla doxiciclina, soprattutto le sensibilità di *A. pleuropneumoniae* e di *O. rhinotracheale* possono variare da paese a paese e anche da allevamento ad allevamento, si raccomandano campionamenti batteriologici e test di sensibilità. L'uso del prodotto deve basarsi sulla coltura e sulla sensibilità dei microrganismi dei casi malati nell'allevamento. Se questo non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello dell'allevamento) in merito alla suscettibilità dei batteri bersaglio. Non è possibile ottenere un'eradicazione degli agenti patogeni bersaglio, pertanto il farmaco deve essere combinato con buone pratiche di gestione, ad es. buona igiene, ventilazione adeguata, nessuna sovrappopolazione di bestiame.

Per l'operatore

In caso di allergia accertata alla classe di antibiotici delle tetracicline, prestare particolare attenzione durante il maneggiamento di questo prodotto o della soluzione medicata.

Durante la preparazione e la somministrazione dell'acqua da bere medicata, evitare il contatto del prodotto con la cute e l'inalazione di particelle di polvere. Durante la manipolazione del prodotto si consiglia di indossare guanti impermeabili (ad es. di gomma o di lattice) e una maschera adeguata (ad esempio un respiratore con mascherina monouso conforme alla norma europea EN149).

In caso di contatto con gli occhi o con la pelle, sciacquare la zona interessata con abbondante acqua pulita e, in caso d'irritazione, rivolgersi al medico. Lavare immediatamente le mani e la pelle contaminata dopo la manipolazione del prodotto.

Se dopo l'esposizione si sviluppano sintomi come un'eruzione cutanea, rivolgersi ad un medico e mostrargli quest'avvertenza. Gonfiore di viso, labbra e occhi o difficoltà respiratorie sono i sintomi più seri e richiedono assistenza medica urgente.

Non fumare, mangiare né bere quando si manipola il prodotto.

Adottare misure per evitare la generazione di polvere durante la miscelazione del prodotto nell'acqua.

Evitare il contatto diretto con cute e occhi durante la manipolazione del prodotto per evitare una sensibilizzazione e dermatiti da contatto.

Impiego durante la gravidanza o l'allattamento

La doxiciclina ha una bassa affinità per la formazione di complessi con il calcio e alcuni studi hanno dimostrato che la doxiciclina influisce minimamente sulla formazione scheletrica. Non sono stati osservati effetti negativi nei polli dopo la somministrazione di dosi terapeutiche di doxiciclina.

In assenza di studi specifici, l'uso del prodotto non è raccomandato in gravidanza o durante l'allattamento

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non associare con antibiotici con attività battericida come penicilline o cefalosporine.

L'assorbimento di doxiciclina può diminuire in presenza di quantità elevate di calcio, ferro, magnesio o alluminio nell'alimentazione. Non somministrare insieme ad antiacidi, preparati a base di caolino e ferro.

Si consiglia di osservare un intervallo di 1-2 ore tra la somministrazione di altri prodotti contenenti cationi polivalenti, poiché questi ultimi limitano l'assorbimento delle tetracicline.

La doxiciclina aumenta l'azione degli anticoagulanti.

La solubilità del prodotto è pH dipendente e precipita se miscelata in soluzione alcalina.

Non conservare l'acqua da bere in contenitori metallici.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

12. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}; non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo SCAD.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere la busta ben chiusa dopo la prima apertura per proteggerla dall'umidità.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento: 9 mesi.

Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione conformemente alle istruzioni: dopo la ricostituzione con acqua, tutto il prodotto rimasto dopo 24 ore deve essere gettato.

14. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

15. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

Solo per uso veterinario.

Da vendersi solo dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile

16. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

17. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Completare con i dati nazionali

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

Completare con i dati nazionali

19. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

20. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Completare

21. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni: 100g, 10x 100g, 250g, 500g e 1 kg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

ETICHETTA
10 x 100 g

**Scatola di cartone per 10 buste da 100 grammi in pellicola di alluminio
con etichetta per buste da 100 grammi
e foglietto**

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Solo CARTONE DA 10 BUSTE DA 100 GRAMMI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.
Doxiciclina iclato
FR: Soludox 433 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.
Doxiciclina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Composizione per grammo di prodotto:

Principio attivo:

Doxiciclina iclato	500 mg corrispondenti a 433 mg di doxiciclina
<i>FR: Doxiciclina</i>	<i>433 mg corrispondenti a 500 mg di doxiciclina iclato</i>

Eccipienti

Acido tartarico	500 mg
-----------------	--------

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere gialla per uso in acqua da bere

4. CONFEZIONI

10 buste da 100 grammi

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e polli (polli da carne, pollastre, polli da riproduzione)

6. INDICAZIONE(I)

Suini: Per il trattamento dei segni clinici associati alle malattie respiratorie nei suini, causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibili alla doxiciclina.

Polli: Laddove la malattia clinicamente manifesta è presente nell'allevamento, per diminuire mortalità, morbilità e segni clinici e per ridurre le lesioni dovute a Pasteurellosis causate da *Pasteurella multocida* o per ridurre la morbilità e le lesioni nelle infezioni respiratorie causate da *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Da somministrare per via orale nell'acqua da bere

8. TEMPO DI ATTESA

Suini:

- Carne e visceri: 4 giorni

Polli:

- Carne e visceri: 3 giorni, dopo la posologia di 10 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

- Carne e visceri: 12 giorni, dopo la posologia di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

- Uova: uso non autorizzato in galline ovaiole che producono uova per consumo umano.

Non usare entro 4 settimane dall'inizio del periodo di ovodeposizione.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

Precauzioni animali per l'utilizzatore

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}; non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo SCAD.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

Solo per uso veterinario.

Da vendersi solo dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare con i dati nazionali

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

Completare con i dati nazionali

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Busta in pellicola di alluminio da 100 g (in confezioni da 10)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.

Doxiciclina iclato

FR: Soludox 433 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.

Doxiciclina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI E DI ALTRE SOSTANZE

Composizione per grammo di prodotto:

Principio attivo:

Doxiciclina iclato

500 mg corrispondenti a 433 mg di doxiciclina

FR: Doxiciclina

433 mg corrispondenti a 500 mg di doxiciclina iclato

Eccipienti

Acido tartarico

500 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere gialla cristallina per uso in acqua da bere

4. CONFEZIONI

100 grammi

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e polli (polli da carne, pollastre, polli da riproduzione)

6. INDICAZIONE(I)

Suini: Per il trattamento dei segni clinici associati alle malattie respiratorie nei suini, causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibili alla doxiciclina.

Polli: Laddove la malattia clinicamente manifesta è presente nell'allevamento, per diminuire mortalità, morbilità e segni clinici e per ridurre le lesioni dovute a Pasteurellosis causate da *Pasteurella multocida* o per ridurre la morbilità e le lesioni nelle infezioni respiratorie causate da *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT).

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Da somministrare per via orale nell'acqua da bere

8. TEMPO DI ATTESA

Suini:

- Carne e visceri: 4 giorni

Polli:

- Carne e visceri: 3 giorni, dopo la posologia di 10 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

- Carne e visceri: 12 giorni, dopo la posologia di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

- Uova: uso non autorizzato in galline ovaiole che producono uova per consumo umano.

Non usare entro 4 settimane dall'inizio del periodo di ovodeposizione.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}; non usare dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo SCAD.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, se pertinente

Solo per uso veterinario.

Da vendersi solo dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare con i dati nazionali

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

Completare con i dati nazionali

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Completare con i dati nazionali

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Soludox 500 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.

Doxiciclina iclato.

FR: Soludox 433 mg/g polvere per uso in acqua da bere per suini e polli.

Doxiciclina.

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Composizione per grammo di prodotto:

Principio attivo:

Doxiciclina iclato 500 mg corrispondenti a 433 mg di doxiciclina

FR: Doxiciclina 433 mg corrispondenti a 500 mg di doxiciclina iclato

Eccipienti

Acido tartarico 500 mg

4. INDICAZIONE(I)

Suini: Per il trattamento dei segni clinici associati alle malattie respiratorie nei suini, causate da *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* e *Mycoplasma hyopneumoniae* sensibili alla doxiciclina.

Polli: Laddove la malattia clinicamente manifesta è presente nell'allevamento, per diminuire mortalità, morbilità e segni clinici e per ridurre le lesioni dovute a Pasteurellosis causate da *Pasteurella multocida* o per ridurre la morbilità e le lesioni nelle infezioni respiratorie causate da *Ornithobacterium rhinotracheale* (ORT)..

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Non usare in animali con insufficienza epatica.

6. REAZIONI AVVERSE

In casi molto rari, le tetracicline possono indurre fotosensibilità e reazioni allergiche. In caso di sospette reazioni avverse, interrompere il trattamento. Se dovessero manifestarsi reazioni avverse gravi o altre reazioni non menzionate in questo foglietto illustrativo, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini e polli (polli da carne, pollastre, polli da riproduzione)

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Somministrare per via orale con l'acqua da bere

La dose raccomandata nei suini è:

12,5 mg di doxiciclina iclato (25 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 4 giorni consecutivi. Se non si osserva alcun miglioramento dei segni clinici in questo arco di tempo, rivedere la diagnosi e modificare il trattamento. In caso di gravi infezioni, la durata del trattamento può essere prolungata per un massimo di 8 giorni consecutivi come stabilito dal medico veterinario curante.

La dose raccomandata nei polli è:

10 mg di doxiciclina iclato (20 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni consecutivi in caso di infezioni causate da *P. multocida* e

20 mg di doxiciclina iclato (40 mg di prodotto) per kg di peso corporeo al giorno per 3-4 giorni consecutivi in caso di infezioni causate da *O. rhinotracheale*.

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

La quantità giornaliera esatta del prodotto si calcola sulla base della dose da usare e del numero e del peso degli animali da trattare. Per calcolare la concentrazione del prodotto nell'acqua da bere, è possibile utilizzare la seguente formula:

$$\frac{\text{mg di prodotto/kg di peso corporeo/giorno} \times \text{peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Consumo giornaliero medio di acqua (l) per animale}} = \dots \text{ mg di prodotto per l di acqua da bere}$$

Per assicurare un dosaggio corretto, è necessario determinare il peso corporeo nel modo più preciso possibile. L'assunzione di acqua di bevanda medicata dipende dalla condizione clinica dei suini/polli. Per ottenere il dosaggio corretto, la concentrazione della doxiciclina deve essere adeguata di conseguenza. Si raccomanda di utilizzare apparecchi di pesatura adeguatamente tarati se si usano confezioni parziali. La quantità giornaliera deve essere aggiunta all'acqua di bevanda in modo tale che tutto il farmaco venga consumato nell'arco di 24 ore. L'acqua di bevanda medicata deve essere ripreparata o sostituita ogni 24 ore. Si consiglia di preparare una presoluzione concentrata - circa 100 grammi di prodotto per litro di acqua di bevanda - e di diluirla ulteriormente a concentrazioni terapeutiche, se necessario. In alternativa, la soluzione concentrata può essere usata in un dosatore proporzionale per acqua. La solubilità del prodotto è pH dipendente e può precipitare in caso di miscelazione in acqua di bevanda alcalina dura. Usare a concentrazioni minime di 200 mg di polvere per litro di acqua di bevanda nelle zone con acqua di bevanda dura alcalina (durezza superiore a 10,2 °d e pH superiore a 8,1). Durante il periodo di trattamento, gli animali non devono avere accesso ad altre fonti di acqua oltre a quella medicata.

10. TEMPO DI ATTESA

Suini:

- Carne e visceri: 4 giorni

Polli:

- Carne e visceri: 3 giorni, dopo la posologia di 10 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

- Carne e visceri: 12 giorni, dopo la posologia di 20 mg/kg di peso corporeo per 4 giorni.

- Uova: uso non autorizzato in galline ovaiole che producono uova per consumo umano.

Non usare entro 4 settimane dall'inizio del periodo di ovodeposizione.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere la busta ben chiusa dopo la prima apertura per proteggerla dall'umidità.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento: 9 mesi.

Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione conformemente alle istruzioni: dopo la ricostituzione con acqua, tutto il prodotto rimasto dopo 24 ore deve essere gettato.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Precauzioni speciali per l'impiego

(i) Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Data la possibile variabilità (tempo, area geografica) nella sensibilità dei batteri alla doxiciclina, soprattutto le sensibilità di *A. pleuropneumoniae* e di *O. rhinotracheale* possono variare da paese a paese e anche da allevamento ad allevamento, si raccomandano campionamenti batteriologici e test di sensibilità.

L'uso del prodotto deve basarsi sulla coltura e sulla sensibilità dei microrganismi dei casi malati nell'allevamento. Se questo non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello dell'allevamento) in merito alla suscettibilità dei batteri bersaglio.

Non è possibile ottenere un'eradicazione degli agenti patogeni bersaglio, pertanto il farmaco deve essere combinato con buone pratiche di gestione, ad es. buona igiene, ventilazione adeguata, nessuna sovrappopolazione di bestiame.

(ii) Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali

In caso di allergia accertata alla classe di antibiotici delle tetracicline, prestare particolare attenzione durante il maneggiamento di questo prodotto o della soluzione medicata.

Durante la preparazione e la somministrazione dell'acqua da bere medicata, evitare il contatto del prodotto con la cute e l'inalazione di particelle di polvere. Durante la manipolazione del prodotto si consiglia di indossare guanti impermeabili (ad es. di gomma o di lattice) e una maschera adeguata (ad esempio un respiratore con mascherina monouso conforme alla norma europea EN149).

In caso di contatto con gli occhi o con la pelle, sciacquare la zona interessata con abbondante acqua pulita e, in caso d'irritazione, rivolgersi al medico. Lavare immediatamente le mani e la pelle contaminata dopo la manipolazione del prodotto.

Se dopo l'esposizione si sviluppano sintomi come un'eruzione cutanea, rivolgersi ad un medico e mostrargli quest'avvertenza. Gonfiore di viso, labbra e occhi o difficoltà respiratorie sono i sintomi più seri e richiedono assistenza medica urgente.

Non fumare, mangiare né bere quando si manipola il prodotto.

Adottare misure per evitare la generazione di polvere durante la miscelazione del prodotto nell'acqua.

Evitare il contatto diretto con cute e occhi durante la manipolazione del prodotto per evitare una sensibilizzazione e dermatiti da contatto.

Impiego durante la gravidanza o l'allattamento

La doxiciclina ha una bassa affinità per la formazione di complessi con il calcio e alcuni studi hanno dimostrato che la doxiciclina influisce minimamente sulla formazione scheletrica. Non sono stati osservati effetti negativi nei polli dopo la somministrazione di dosi terapeutiche di doxiciclina.

In assenza di studi specifici, l'uso del prodotto non è raccomandato in gravidanza o durante l'allattamento

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Non associare con antibiotici con attività battericida come penicilline o cefalosporine.

L'assorbimento di doxiciclina può diminuire in presenza di quantità elevate di calcio, ferro, magnesio o alluminio nell'alimentazione. Non somministrare insieme ad antiacidi, preparati a base di caolino e ferro.

Si consiglia di osservare un intervallo di 1-2 ore tra la somministrazione di altri prodotti contenenti cationi polivalenti, poiché questi ultimi limitano l'assorbimento delle tetracicline.

La doxiciclina aumenta l'azione degli anticoagulanti.

La solubilità del prodotto è pH dipendente e precipita se miscelata in soluzione alcalina.

Non conservare l'acqua da bere in contenitori metallici.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Tutti i medicinali veterinari non utilizzati o i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Completare con i dati nazionali

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni: 100g, 10x 100g, 250g, 500g e 1 kg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.