

Allegato I

Elenco dei nomi, della forma farmaceutica, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Francia	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	Adjusol TMP Sulfa Liquide	Trimetoprim Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluzione orale	Bovini (vitelli), ovini (agnelli), suini, conigli, pollame (polli, tacchini, anatre)	Uso orale
Grecia	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA πόσιμο διάλυμα (1,665+8,335)g/100ml	Trimetoprim Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluzione orale	Polli da carne	Uso orale
Lussemburgo	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDE	Trimetoprim Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluzione orale	Bovini (vitelli), ovini (agnelli), suini, conigli, pollame (polli, tacchini, anatre)	Uso orale
Portogallo	Virbac 1ere Avenue 2065M LID 06516 Carros Cedex France	ADJUSOL TMP SULFA LIQUIDO, solução oral para administração na água de bebida para frangos de carne	Trimetoprim Sulfadiazina	16,65 mg/ml 83,35 mg/ml	Soluzione orale	Polli da carne	Uso orale

Allegato II

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

Riassunto generale della valutazione scientifica di Adjusol tmp sulfa liquide e denominazioni associate (vedere allegato I)

1. Introduzione

Adjusol tmp sulfa liquide e denominazioni associate (di seguito definito Adjusol) è una soluzione per l'uso in acqua potabile/latte contenente 83,35 mg/ml di sulfadiazina e 16,65 mg/ml di trimetoprim come principi attivi. Il medicinale veterinario è indicato nelle infezioni causate da batteri sensibili all'associazione di sulfadiazina-trimetoprim.

In data 8 luglio 2019 la Commissione europea ha inviato una notifica di deferimento, ai sensi dell'articolo 34, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE, al CVMP/Agenzia europea per i medicinali per Adjusol tmp sulfa liquide e denominazioni associate. La Commissione europea ha deferito la questione a causa delle divergenze nelle decisioni nazionali adottate dagli Stati membri dell'UE, che hanno prodotto discrepanze nelle informazioni sul prodotto per Adjusol tmp sulfa liquide e denominazioni associate.

Le principali mancanze di uniformità nelle informazioni sul prodotto esistenti riguardano le specie di destinazione, le indicazioni e la posologia.

2. Discussione dei dati disponibili

A sostegno delle indicazioni proposte nelle specie di destinazione (vedere di seguito), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una combinazione di dati di sensibilità *in vitro*, dati di farmacocinetica, un approccio di modellizzazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) e giustificazioni dalla letteratura scientifica inclusi i dati sull'efficacia con l'associazione fissa proposta o con altre associazioni di trimetoprim e sulfamidici.

È stata presentata una revisione della letteratura per individuare i batteri da trattare con l'associazione per ciascuna specie, ma è stata considerata insufficiente per corroborare qualsiasi indicazione.

Sono disponibili solo scarsi dati clinici sull'efficacia dell'associazione a partire dal fascicolo di Adjusol nonché dalla letteratura scientifica. Gli studi erano di solito datati, condotti su un campione ridotto, con dosi diverse rispetto a quelle proposte, diverse sottocategorie di animali e con via di somministrazione non sempre attraverso l'acqua potabile. In alcuni studi sono stati usati sulfamidici diversi dalla sulfadiazina. Pertanto, la letteratura fornita è stata considerata dal CVMP non come cardine, ma a sostegno delle indicazioni proposte.

In assenza di dati clinici robusti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato un modello PK/PD per giustificare le indicazioni e i regimi posologici per tutte le specie di destinazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito e riassunto diversi riferimenti bibliografici per descrivere il comportamento cinetico dei composti in tutte le specie animali di destinazione. La revisione è estesa, completa e ben attuata nelle informazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) nel paragrafo 5.2 "Informazioni farmacocinetiche".

È ben descritto nella letteratura scientifica che i sulfamidici e il trimetoprim sono agenti batteriostatici, se usati singolarmente, mentre producono un effetto battericida se utilizzati in associazione. Questi composti svolgono un'azione sinergica nei confronti dei batteri sensibili.

Il modello classico di attività antimicrobica in cui vengono classificati sulfamidici e trimetoprim è l'attività tempo-dipendente (eliminazione concentrazione-indipendente), dove $T > MIC$ (concentrazione minima inibente) è considerato un appropriato indice PK/PD (la concentrazione plasmatica durante la terapia non deve scendere al di sotto di una determinata concentrazione plasmatica efficace). Considerando questo approccio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha condotto una valutazione e ha invece scelto AUC/MIC come indice PK/PD. È stato dimostrato da Toutain *et al.* (2019)¹ utilizzando un modello semi-meccanicistico *in silico*, che AUC/MIC è l'indice più appropriato quando l'emivita terminale è relativamente lunga rispetto all'intervallo di somministrazione. Anche se questo approccio è stato ritenuto accettabile dal CVMP, è stato anche ritenuto importante convalidare AUC/MIC come indice di efficacia per garantire di non aumentare il rischio di favorire una resistenza agli antimicrobici quando $T > MIC$ è un parametro rilevante. Inoltre, è accertato che i tre indici PK/PD ($T > MIC$; AUC/MIC e C_{max}/MIC) mostrano una certa co-linearità (Greko *et al.*, 2003)². Per questi motivi, il CVMP sarebbe stato favorevole a un'analisi PK/PD basata sia su $T > MIC$ sia su AUC/MIC.

Per quanto riguarda l'approccio scelto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il valore di breakpoint dell'indice PK/PD (AUC/MIC) per ottenere un effetto battericida è stato stimato a più di 25 ore, sulla base della pubblicazione di Cheng *et al.*, (2009)³. Il valore è stato ottenuto in una popolazione specifica di esseri umani (Thai), sulla base dei propri studi time-kill (eseguiti con isolati di *Burkholderia pseudomallei*) e non è stato quindi riconosciuto dal CVMP come un valore universale. Tuttavia, anche se solitamente è accettato che il probabile effetto battericida venga raggiunto con valori intorno a 100, nell'ambito di questo deferimento ai sensi dell'articolo 34, il CVMP ha accettato il valore target della farmacodinamica come proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto una serie di estrapolazioni nel modello PK/PD, ad es. considerando un comportamento PK lineare, una bassa variabilità delle concentrazioni e la similarità delle forme farmaceutiche. Nell'ambito di questa procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34, e tenendo conto del fatto che questa associazione antimicrobica è utilizzata da diversi decenni e che esistono pochi riferimenti bibliografici con l'impiego di acqua potabile e che il confronto è difficile, il CVMP potrebbe accettare tali estrapolazioni in generale.

Tenendo conto dei punti precedenti, il CVMP ha osservato che la struttura dell'approccio numerico (con un'estrapolazione diretta di AUC, quando i dati da confrontare sono stati ottenuti con una dose diversa) e la formula erano accettabili. I calcoli numerici sono stati considerati corretti e, pertanto, i valori al di sopra della MIC determinati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono essere accettati.

Si deve tenere conto del fatto che per ogni principio attivo viene ottenuto un valore di MIC, mentre per il confronto con i valori di MIC è possibile utilizzare un solo valore, denominato valore di cut-off (valore per l'associazione). Per questo motivo, e considerato l'effetto sinergico sopra citato, il valore limitante della MIC utilizzato per stabilire l'efficacia predittiva era quello dei sulfamidici.

Vitelli prerinanti

L'indicazione proposta era: "Trattamento e metafilassi delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* o *Mannheimia haemolytica*, enterite acuta causata da *Salmonella* spp. ed enterite

1 Toutain P.L. *et al.* (2019) VetCAST Method for Determination of the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Cut-Off Values of a Long-Acting Formulation of Florfenicol to Support Clinical Breakpoints for Florfenicol Antimicrobial Susceptibility Testing in Cattle. *Front Microbiol.*10:1310. doi: 10.3389/fmicb.2019.01310. PMID: 31244816; PMCID: PMC6581757.

2 Greko C. *et al.* (2003). Tissue Cages in Calves for Studies on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic - Relationships of Antimicrobials. Doctoral thesis. Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala.

3 Cheng A. *et al.* (2009). Dosing Regimens of Cotrimoxazole. Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Melioidosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, p. 4193-4199.

acuta e artrite causata da *Escherichia coli* o setticemia dovuta alle stesse specie batteriche sensibili a trimetoprim e sulfadiazina". A supporto di ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati sulla farmacocinetica delle combinazioni di sulfadiazina-trimetoprim, una giustificazione PK/PD e una revisione bibliografica per i patogeni bersaglio.

Non sono stati presentati dati clinici a sostegno dell'efficacia dell'associazione nei confronti di questi patogeni nella pratica clinica. È stata fornita una revisione bibliografica, ma, a causa delle differenze tra i principi attivi, i dosaggi e/o la via di somministrazione, si è ritenuto che questo riassunto avesse un valore limitato.

Un riferimento è stato fornito da Roussel *et al.* (1991)⁴. Nell'ambito di tale revisione è descritto uno studio di White *et al.* (1981)⁵, in cui la salmonellosi indotta sperimentalmente nei vitelli è stata trattata con trimetoprim (4 mg/kg) e sulfadiazina (20 mg/kg), somministrata per via intramuscolare o endovenosa. Rispetto a quella di Adjusol si tratta, tuttavia, di una formulazione, una via di somministrazione e una dose diverse.

I dati sulla suscettibilità estratti dai programmi di monitoraggio VetPath IV (anni 2015 e 2016), dalle relazioni RESAPATH (dal 2015 al 2018) e dalla letteratura (dal 1997 e dal 2009 al 2012) sono coerenti tra loro. Per *E. coli*, *Salmonella enterica* non speciata e *S. enterica Typhimurium* (n = 5) è stata segnalata una suscettibilità del 70%, del 92% e del 100% rispettivamente. Inoltre, per *M. haemolytica* e *P. multocida* è stata calcolata una MIC₉₀ di 0,5 e 0,25 µg/ml rispettivamente.

Secondo l'analisi PK/PD teorica effettuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (cfr. commento generale di cui sopra), le dosi raccomandate per i vitelli di 12,5 mg di sulfadiazina e 2,5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo, ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi, consentono il trattamento di batteri bersaglio che presentano una MIC inferiore a 4,9 µg/ml per sulfadiazina. Non sono stati forniti dati su trimetoprim. Sulla base dei dati disponibili, sono stati calcolati i valori di cut-off di 0,25, 0,5, 0,25 e 1 µg/ml rispettivamente per *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Salmonella* ed *E. coli*.

Tuttavia, per quanto riguarda *Salmonella*, è stato ritenuto che questa indicazione e questa dose non scientificamente giustificate per una formulazione di trimetoprim/sulfadiazina in acqua potabile/latte per le infezioni da *Salmonella* nei vitelli possa comportare insuccessi terapeutici e portatori latenti, che costituiscono un ulteriore rischio per la salute pubblica e degli animali. Il trattamento e la metafilassi sono discutibili per le infezioni da *Salmonella* spp. negli animali destinati alla produzione alimentare. L'uso degli antimicrobici per il trattamento della salmonellosi clinica è controverso per due ragioni principali. La prima è che il trattamento è potenzialmente utile solo nelle prime fasi dell'infezione e con un antimicrobico avente caratteristiche PK/PD che possano essere efficaci. In secondo luogo, la terapia antimicrobica comporta il rischio o i rischi di indurre lo stato di "portatore" negli animali e di favorire la diffusione di *Salmonella* resistente. Conclusioni analoghe sono state tratte riguardo al trattamento antibiotico di *Salmonella* non tifoide nell'uomo, in cui si è giunti alla conclusione che, sulla base di diversi studi controllati con placebo, il trattamento antibiotico implicava che la probabilità di passaggio dello stesso sierotipo di *Salmonella* un mese dopo il trattamento era quasi raddoppiata (RR 1,96, IC 95 % da 1,29 a 2,98; 112 partecipanti, tre studi), un dato statisticamente significativo⁶. Inoltre, gli animali portatori asintomatici di *Salmonella* che entrano nella catena alimentare rappresentano un motivo di grave timore per la salute pubblica. Oltretutto, come osservato nel parere del CVMP/CHMP sulla titolazione degli antibiotici (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)⁷, prove recenti dimostrano che in

4 Roussel J.A. *et al.* (1991). Treatment of diarrhea of neonatal calves. *Veterinary of Clinics of North America: Food Animal Practice*. Vol. 7, No. 3, November: 713-728.

5 White G. *et al.* (1981). Use of a calf salmonellosis model to evaluate the therapeutic properties of trimethoprim and sulphadiazine and their mutual potentiation in vivo. *Res Vet Sci* 31:27 -31.

6 Onwuezobe I.A. *et al.* (2012) Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No.: CD001167. DOI: 10.1002/14651858.CD001167.pub2.

7 CVMP/CHMP advice on the Categorisation of antibiotics in the European Union (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017) - [link](#)

generale il trattamento con antibiotici orali provoca una maggiore resistenza antimicrobica rispetto alla terapia con antibiotici iniettabili (Zhang *et al.*, 2013⁸ e Zhou *et al.*, 2020⁹).

Inoltre, la resistenza al trimetoprim e alla sulfadiazina è ben descritta nei geni della *Salmonella* spp. (ad esempio, *sul1*, *sul2*, *dhfr1*) che possono essere presenti sugli elementi genetici mobili e sugli integroni multiresistenti (Randall *et al.*, 2004)¹⁰. Pertanto, il CVMP ha concluso che l'indicazione per *Salmonella* spp. non potesse essere giustificata.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha presentato studi sulla deplezione dei residui nei vitelli con il prodotto Adjusol. Per giustificare il tempo di attesa proposto per la carne e le frattaglie di vitello, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato pubblicazioni sulla deplezione dei residui di sulfamidici e trimetoprim in questa specie di destinazione.

Le informazioni presentate sono state considerate insufficienti per determinare un tempo di attesa adeguato per i vitelli. Va notato, tuttavia, che i vitelli sono stati autorizzati come specie di destinazione soltanto in Francia e in Lussemburgo con un tempo di attesa di 12 giorni per la carne e le frattaglie e pertanto non sono state adottate decisioni divergenti.

Considerando il quadro delle procedure di deferimento ai sensi dell'articolo 34, e tenendo conto che non è mai stata presentata al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio una relazione su Adjusol per sospetta violazione dell'LMR, e per mantenere la disponibilità continua di medicinali veterinari, si è concluso che il mantenimento del tempo di attesa attualmente autorizzato di 12 giorni per la carne e le frattaglie di vitello per Adjusol se somministrato alla dose di 12,5 mg di sulfadiazina e 2,5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi garantirebbe un'adeguata sicurezza del consumatore.

Agnelli preruminanti

Non sono stati forniti dati a sostegno di alcuna indicazione negli agnelli. Tuttavia, nel quadro di un deferimento ai sensi dell'articolo 34, un'indicazione può essere sostenuta sulla base della pratica consolidata, unitamente alla mancanza di prove che dimostrino un rischio, come nuove informazioni relative alla farmacovigilanza in relazione alla sospetta mancanza di efficacia prevista. Gli agnelli sono autorizzati come specie di destinazione in Francia da decenni con le stesse indicazioni dei vitelli. Pertanto, si è potuto accettare un'estrapolazione delle indicazioni dai vitelli per gli agnelli.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha presentato studi sulla deplezione dei residui negli agnelli con Adjusol. Per giustificare il tempo di attesa proposto per la carne e le frattaglie di agnello, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato pubblicazioni sulla deplezione dei residui di sulfamidici e trimetoprim in questa specie di destinazione.

Le informazioni presentate sono state considerate insufficienti per stabilire un tempo di attesa adeguato per gli agnelli. Tuttavia, sulla base delle stesse considerazioni adottate per i vitelli, si è concluso che il mantenimento del tempo di attesa attualmente autorizzato di 12 giorni per la carne e le frattaglie di agnello per Adjusol se somministrato alla dose di 12,5 mg di sulfadiazina e di 2,5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi garantirebbe un'adeguata sicurezza del consumatore.

8 Zhang, L. *et al.* (2013) Antibiotic Administration Routes Significantly Influence the Levels of Antibiotic Resistance in Gut Microbiota. *Antimicrob Agents Chemother.* 57(8): 3659–3666.

9 Zhou, Y. *et al.* (2020) Antibiotic Administration Routes and Oral Exposure to Antibiotic Resistant Bacteria as Key Drivers for Gut Microbiota Disruption and Resistome in Poultry. *Front Microbiol*; 11:1319.

10 Randall LP. *et al.* (2004). Antibiotic resistance genes, integrons and multiple antibiotic resistance in thirty-five serotypes of *Salmonella enterica* isolated from humans and animals in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53(2):208–216. DOI: 10.1093/jac/dkh070.

Suini

L'indicazione proposta era: "Trattamento e metafilassi della poliartrite causata da *Streptococcus suis*, infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ed enterite acuta causata da *Escherichia coli* sensibile a trimetoprim e sulfadiazina". A supporto di ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati sulla farmacocinetica delle combinazioni di sulfadiazina-trimetoprim, una giustificazione PK/PD e una revisione bibliografica per i patogeni bersaglio.

Non sono stati presentati dati clinici a sostegno dell'efficacia dell'associazione nei confronti di questi patogeni nella pratica clinica. È stata fornita una revisione bibliografica, ma pur ammettendo che l'associazione è ampiamente utilizzata nel trattamento delle indicazioni proposte, a causa delle differenze tra i principi attivi, le dosi e/o la via di somministrazione, è stato ritenuto che questo riassunto avesse un valore limitato e potesse essere considerato solo a supporto.

Secondo l'analisi PK/PD teorica effettuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (cfr. commento generale di cui sopra), le dosi raccomandate per i suini di 25 mg di sulfadiazina e 5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo, ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi, consentono il trattamento di batteri bersaglio che presentano una MIC inferiore a 4,6 µg/ml per sulfadiazina e 0,18 µg/ml per trimetoprim. Sulla base dei dati disponibili, sono stati calcolati i valori di cut-off di 4, 1 e 1 µg/ml rispettivamente per *S. suis*, *P. multocida* ed *E. coli*. Per *A. pleuropneumoniae*, è stata riportata una MIC₉₀ di 0,25 µg/ml.

Inoltre, dati estratti da Vetpath IV, dalla relazione RESAPATH e dalla letteratura segnalano una suscettibilità estremamente bassa per *E. coli* mentre per *P. multocida* e per *S. suis* la suscettibilità rimane elevata. D'altra parte, trimetoprim/sulfadiazina sono classificati come antimicrobici di categoria D e devono quindi essere utilizzati come prima linea di trattamento quando possibile. Al contrario, le scelte alternative per il trattamento della colibacillosi nei suini comprendono aminoglicosidi (categoria C), chinoloni (categoria B) e colistina (categoria A). Pertanto, il CVMP ha ritenuto giustificato accettare l'indicazione proposta (specialmente poiché riguarda specificamente *E. coli* sensibile e poiché il paragrafo 4.5 del CPS "Particolari precauzioni d'uso" indica che il campionamento batteriologico e i test di sensibilità sono particolarmente importanti per *E. coli* a causa della resistenza), mantenendo così la possibilità di utilizzare trimetoprim/sulfadiazina come prima linea di trattamento per colibacillosi in regioni/allevamenti in cui il profilo di sensibilità di *E. coli* lo consente.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha presentato studi sulla deplezione dei residui nei suini con il prodotto Adjusol. Per giustificare il tempo di attesa proposto per la carne e le frattaglie di suino, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato pubblicazioni sulla deplezione dei residui di sulfamidici e trimetoprim in questa specie di destinazione.

Le informazioni presentate sono state considerate insufficienti per stabilire un tempo di attesa adeguato per i suini. Tuttavia, sulla base delle stesse considerazioni adottate per i vitelli, si è concluso che il mantenimento del tempo di attesa attualmente autorizzato di 12 giorni per la carne e le frattaglie di suino per Adjusol se somministrato alla dose di 25 mg di sulfadiazina e di 5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi assicurerebbe un'adeguata sicurezza del consumatore.

Conigli

L'indicazione proposta era: "Trattamento e metafilassi delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* ed enterite acuta causata da *Escherichia coli* sensibili al trimetoprim e alla sulfadiazina. Trattamento della mastite o di dermopatia causata da *Staphylococcus aureus* sensibile al trimetoprim e alla sulfadiazina". A supporto di ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in

commercio ha fornito dati sulla farmacocinetica delle combinazioni di sulfadiazina-trimetoprim, una giustificazione PK/PD e una revisione bibliografica per i patogeni bersaglio.

Non sono stati presentati dati clinici o riferimenti bibliografici a sostegno dell'efficacia dell'associazione nei confronti di questi patogeni nella pratica clinica.

Secondo l'analisi PK/PD effettuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (cfr. commento generale di cui sopra), è stato stabilito che il valore di cut-off doveva essere superiore a 1,8, ma non è stato fornito alcun valore di cut-off di riferimento per i diversi patogeni, pertanto non è stato possibile trarre conclusioni.

I dati estratti dalle relazioni RESAPATH (dal 2015 al 2018) mostrano una sensibilità molto stabile ed elevata all'associazione di *P. multocida* (oltre il 91%).

Per *E. coli* è stata segnalata una suscettibilità molto bassa (34%) nel 2018. Ciò nonostante, trimetoprim/sulfadiazina sono classificati come antimicrobici di categoria D e devono quindi essere utilizzati come prima linea di trattamento quando possibile. Al contrario, le scelte alternative per il trattamento della colibacillosi nei conigli comprendono aminoglicosidi (categoria C), chinoloni (categoria B) e colistina (categoria A). Su questa base, il CVMP ha ritenuto giustificato accettare l'indicazione proposta (specialmente poiché riguarda specificatamente *E. coli* sensibile e poiché il paragrafo 4.5 del CPS "Particolari precauzioni d'uso" indica che il campionamento batteriologico e i test di sensibilità sono particolarmente importanti per *E. coli* a causa della resistenza), mantenendo così la possibilità di utilizzare trimetoprim/sulfadiazina come prima linea di trattamento per colibacillosi in regioni/allevamenti in cui il profilo di sensibilità di *E. coli* lo consente.

S. aureus ha mostrato un miglioramento della sensibilità, dal 50% nel 2010 al 72% nel 2018. Tuttavia, la rivendicazione del trattamento proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per *S. aureus* non è stata considerata accettabile, poiché la formulazione del prodotto (il prodotto da miscelare in acqua potabile) consente solo una rivendicazione sia per il trattamento sia per la metafilassi nel caso degli animali da allevamento, secondo le linee guida del CVMP per la dimostrazione dell'efficacia dei medicinali veterinari contenenti sostanze antimicrobiche (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

Nonostante la mancanza di dati che giustifichino l'efficacia del medicinale nelle indicazioni proposte, il CVMP ha ritenuto che, nell'ambito di un deferimento ai sensi dell'articolo 34, si possa sostenere un'indicazione sulla base della pratica consolidata, unitamente alla mancanza di prove che dimostrino un rischio, quali nuove informazioni di farmacovigilanza in relazione alla sospetta assenza di efficacia. I conigli sono stati autorizzati come specie di destinazione in Francia da decenni per il trattamento di infezioni causate da batteri sensibili al trimetoprim e alla sulfadiazina; per mantenere la disponibilità di Adjusol per il trattamento di importanti malattie in questa specie minore, si è concluso che le indicazioni per i conigli, limitate alle infezioni causate da *P. multocida* ed *E. coli*, potevano essere accettate sulla base dei dati di sensibilità.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha presentato studi sulla deplezione dei residui nei conigli con Adjusol. Per giustificare il tempo di attesa proposto per la carne e le frattaglie di coniglio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato pubblicazioni sulla deplezione dei residui di sulfamidici e trimetoprim in questa specie di destinazione.

Le informazioni presentate sono state considerate insufficienti per stabilire un tempo di attesa adeguato per i conigli. Tuttavia, sulla base delle stesse considerazioni adottate per i vitelli, si è

¹¹ CVMP guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1) - [link](#)

concluso che il mantenimento del tempo di attesa attualmente autorizzato di 12 giorni per la carne e le frattaglie di coniglio per Adjusol se somministrato alla dose di 25 mg di sulfadiazina e di 5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi assicurerebbe un'adeguata sicurezza del consumatore.

Polli

L'indicazione proposta era: "Trattamento e metafilassi delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida*, coriza infettiva causata da *Avibacterium paragallinarum* e infezioni respiratorie causate da *Escherichia coli* sensibili al trimetoprim e alla sulfadiazina. Trattamento dell'artrite o della setticemia causata da *Staphylococcus aureus* sensibile al trimetoprim e alla sulfadiazina". A supporto di ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati sulla farmacocinetica delle combinazioni di sulfadiazina-trimetoprim, una giustificazione PK/PD e una revisione bibliografica per i patogeni bersaglio.

Secondo l'analisi PK/PD effettuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (cfr. commento generale di cui sopra), le dosi raccomandate per i polli di 25 mg di sulfadiazina e 5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo, ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi, consentono il trattamento di batteri bersaglio che presentano una MIC pari o inferiore a 1,8 µg/ml per sulfadiazina e di 0,04 µg/ml per trimetoprim.

Per *E. coli* è stato calcolato un valore di cut-off di 1 µg/ml. *E. coli* mostra un recente tasso di sensibilità all'associazione piuttosto buono (80%) e stabile nel tempo.

Per *Staphylococcus aureus*, Mosleh *et al* hanno studiato l'efficacia terapeutica di sulfadiazina-trimetoprim in un modello sperimentale di artrite indotta nei polli da carne (2016)¹², che dimostra come l'associazione fissa, somministrata per 5 giorni a una dose leggermente inferiore, sia efficace nel trattamento dell'infezione da *S. aureus*. Inoltre, secondo i dati RESAPATH, *S. aureus* è e resta molto sensibile a questa associazione. Tuttavia, la rivendicazione del trattamento proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per *S. aureus* non è stata considerata accettabile, poiché la formulazione del prodotto (prodotto da miscelare in acqua potabile) consente solo una rivendicazione per il trattamento e per la metafilassi nel caso degli animali da allevamento, secondo le linee guida del CVMP per la dimostrazione dell'efficacia dei medicinali veterinari contenenti sostanze antimicrobiche (EMA/CVMP/627/2001-Rev.1)¹¹.

A sostegno dell'indicazione per *A. paragallinarum* è stato fornito solo un riferimento bibliografico degli USA (Crispo *et al.*, 2019)¹³ e nessun altro dato, nemmeno sulla sensibilità RESAPATH. Queste informazioni sono state ritenute insufficienti per accettare l'indicazione.

Riguardo a *Pasteurella multocida*, è stato fornito uno studio clinico sul campo di White *et al.* (1983)¹⁴ che è stato incluso nel fascicolo iniziale dell'autorizzazione all'immissione in commercio; tuttavia, questo studio è stato considerato di limitato valore. Nessuno dei riferimenti bibliografici forniti ha sostenuto l'uso dell'associazione sulfadiazina-trimetoprim alla dose proposta nei polli. Non sono stati riportati dati di sensibilità da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Pertanto, questi dati sono stati considerati insufficienti per corroborare l'indicazione.

Per quanto riguarda il tempo di attesa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato uno studio sui residui proprietari nei polli da carne, condotto prima di fissare gli LMR

12 Mosleh.N *et al.* (2016). Comparative evaluation of therapeutic efficacy of sulfadiazine-trimethoprim, oxytetracycline, enrofloxacin and florfenicol on *Staphylococcus aureus*-induced arthritis in broilers. *British Poultry Science*, Vol. 57, No. 2, 179-184.

13 Crispo, M *et al.* (2019). Characterization of an Outbreak of Infectious Coryza (*Avibacterium paragallinarum*) in Commercial Chickens in Central California. *Avian Diseases* 63(3):486-494.

14 White G *et al.* (1983). Evaluation of a mixture of trimethoprim and sulphaquinoxaline for the treatment of bacterial and coccidial disease of poultry. *The veterinary record*, Dec 24-31;113(26-27);608-12.

definitivi per il trimetoprim, secondo le linee guida OCSE-GLP. I polli da carne sono stati trattati con Adjusol tmp sulfa liquide in acqua potabile *ad libitum* per 5 giorni alla dose media effettiva di $43,9 \pm 12,0$ mg/kg/giorno di sulfadiazina e $8,6 \pm 2,3$ mg/kg/giorno di trimetoprim.

Il numero di animali usati nello studio (35) e il tempo di raccolta dei campioni sono stati considerati adeguati per consentire la valutazione dei dati. È stato considerato che la dose ricevuta era rappresentativa di una normale somministrazione del medicinale e in linea con il regime posologico in Grecia e Portogallo.

Per la sulfadiazina il metodo statistico può essere utilizzato nel caso della cute, determinando un tempo di attesa di 9 giorni; tuttavia il criterio di linearità non è soddisfatto. Per i restanti tessuti non si può ricorrere al metodo statistico poiché nella maggior parte dei tempi di macellazione sono state riscontrate concentrazioni al di sotto del limite di quantificazione (LOQ) nei diversi tessuti dei diversi animali oggetto dello studio. Pertanto, deve essere utilizzato il metodo alternativo per il calcolo del tempo di attesa. In tal caso, al giorno 10 tutti i residui in tutti i tessuti erano inferiori all'LMR per la sulfadiazina e dopo aver aggiunto un margine di sicurezza del 20%, un tempo di attesa per la sulfadiazina di 12 giorni può essere considerato adeguato.

Quanto al trimetoprim, dato che il LOQ è lo stesso dell'LMR (50 µg/kg), il comportamento dei residui di trimetoprim non può essere noto e pertanto non è stato possibile stabilire un tempo di attesa.

Viene individuata tuttavia una notevole carenza per quanto concerne le informazioni sulla stabilità dei principi attivi tramite il congelamento. Non è stata fornita la stabilità del trimetoprim nei tessuti surgelati. La sulfadiazina non sembra stabile nei tessuti renali surgelati (le concentrazioni di residui sono inferiori al LOQ anche subito dopo la fine del trattamento). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha fornito una spiegazione in merito a questa osservazione. In base al presente studio, la deplezione della sulfadiazina nel rene è quindi considerata sconosciuta. Non sono state inoltre fornite informazioni sul periodo di conservazione applicato dei campioni di residui nei tessuti a -20°C. A causa di questi limiti non è stato possibile trarre conclusioni dallo studio di deplezione residuale presentato.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito documentazione a supporto della deplezione dei residui di sulfamidici e trimetoprim in queste specie di destinazione. Questa documentazione consiste in citazioni diverse sui residui nella relazione sintetica di trimetoprim¹⁵ e nei riferimenti bibliografici sui residui di sulfamidici e trimetoprim.

Presi singolarmente, i dati presentati sono stati considerati insufficienti per stabilire un tempo di attesa adeguato per i polli. Tuttavia, osservando i dati generali forniti nella loro totalità e anche tenendo conto del quadro di un deferimento ai sensi dell'articolo 34, si è concluso che il mantenimento del tempo di attesa attualmente autorizzato di 12 giorni per la carne e le frattaglie di pollo per Adjusol se somministrato alla dose di 25 mg di sulfadiazina e di 5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi assicurerebbe un'adeguata sicurezza del consumatore.

3. Valutazione rischio/beneficio

Introduzione

La presente valutazione rischio/beneficio è effettuata nell'ambito dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE, che consiste nell'armonizzare all'interno dell'UE le condizioni di autorizzazione per il medicinale veterinario Adjusol tmp sulfa liquide e denominazioni associate. Il deferimento conduce alla

15 CVMP MRL Summary report (2) for trimethoprim (EMA/MRL/255/97-FINAL) – [link](#)

piena armonizzazione delle informazioni sul medicinale. Questa valutazione si concentra su tematiche relative all'armonizzazione che potrebbero modificare il rapporto rischi/benefici.

Adjusol è una soluzione per l'uso in acqua potabile/latte contenente 83,35 mg/ml di sulfadiazina e 16,65 mg/ml di trimetoprim come principi attivi. Il medicinale veterinario è indicato nelle infezioni causate da batteri sensibili all'associazione di sulfadiazina-trimetoprim.

Valutazione del beneficio

Le seguenti indicazioni per Adjusol possono essere supportate sulla base dei dati forniti:

vitelli e agnelli preruminanti:

trattamento e metafilassi delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* o *Mannheimia haemolytica*, e infezioni causate da *Escherichia coli* sensibili al trimetoprim e alla sulfadiazina.

La presenza della malattia nel gruppo deve essere accertata prima di utilizzare il prodotto.

Suini:

trattamento e metafilassi di infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae*, e infezioni causate da *Streptococcus suis* o *Escherichia coli* sensibili al trimetoprim e alla sulfadiazina.

La presenza della malattia nel gruppo deve essere accertata prima di utilizzare il prodotto.

Conigli:

trattamento e metafilassi delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e colibacilloso causata da *Escherichia coli* sensibili al trimetoprim e alla sulfadiazina.

La presenza della malattia nel gruppo deve essere accertata prima di utilizzare il prodotto.

Polli:

trattamento e metafilassi di colibacilloso causata da *Escherichia coli* sensibile al trimetoprim e alla sulfadiazina.

La presenza della malattia nel gruppo deve essere accertata prima di utilizzare il prodotto.

A sostegno di queste indicazioni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una combinazione di dati di sensibilità *in vitro*, dati di farmacocinetica, un approccio di modellizzazione PK/PD e giustificazioni dalla letteratura scientifica inclusi i dati sull'efficacia con l'associazione fissa proposta o con altre combinazioni che associano trimetoprim e sulfamidici.

Il regime posologico autorizzato era giustificato per ciascuna delle specie batteriche bersaglio, attraverso una combinazione di un approccio PK/PD, MIC aggiornate (quando disponibili) e dati sull'efficacia riscontrati in letteratura a supporto del regime posologico proposto.

Valutazione del rischio

Poiché i regimi posologici raccomandati non sono stati aumentati e le indicazioni non sono state ampliate rispetto a quelle già approvate, la valutazione della sicurezza della specie di destinazione, del rischio ambientale e della sicurezza degli utilizzatori non ha presentato nuove problematiche.

Le avvertenze e le precauzioni armonizzate proposte nelle informazioni sul medicinale sono considerate adeguate al fine di assicurare la sicurezza del prodotto per gli utilizzatori e le specie di destinazione. Alle informazioni sul prodotto sono state aggiunte le informazioni sulla persistenza del trimetoprim nel terreno.

È stato reso disponibile uno studio sulla deplezione dei residui nei polli, che non è stato conclusivo in termini di affidabilità dei dati e della validazione e di conseguenza dell'esito. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche presentato una serie di riferimenti bibliografici per giustificare i tempi di attesa proposti per tutte le specie di destinazione. Sulla base della valutazione delle informazioni generali disponibili, il mantenimento dei tempi di attesa attualmente stabiliti per tutte le specie di destinazione è stato considerato sicuro per il consumatore.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito informazioni sulla situazione attuale riguardante la resistenza all'associazione trimetoprim/sulfamidici. Nelle informazioni sul prodotto sono state completate le precauzioni per l'impiego negli animali, per tenere conto delle attuali raccomandazioni sull'uso prudente e razionale degli antimicrobici. Le informazioni sulle proprietà farmacodinamiche sono state aggiornate con le percentuali di sensibilità osservate per *E. coli* in ciascuna specie animale di destinazione.

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Le informazioni armonizzate sul prodotto relative ad Adjusol contengono le informazioni necessarie al fine di garantire l'uso sicuro ed efficace dello stesso nelle specie animali di destinazione.

Adjusol include avvertenze sull'uso prudente delle sostanze antimicrobiche conformemente alla linea guida del CVMP sui riassunti delle caratteristiche dei prodotti antimicrobici (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)¹⁶.

Si consiglia agli utilizzatori di adottare le opportune precauzioni durante la manipolazione del prodotto al fine di evitare l'esposizione.

I tempi di attesa sono stati riesaminati dopo la valutazione dei dati disponibili sulla deplezione dei residui, al fine di garantire la sicurezza dei consumatori.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

Le suddette indicazioni di Adjusol sono state accettate nei vitelli e negli agnelli preruminanti, nei suini, nei conigli e nei polli. La situazione di resistenza per i patogeni bersaglio è considerata favorevole.

Esistono scarse prove di reazioni avverse gravi, a eccezione dell'uso in animali affetti da grave insufficienza renale o epatica, oliguria o anuria.

I rischi per gli utilizzatori sono stati considerati bassi e informazioni adeguate sono incluse nelle informazioni sul prodotto al fine di garantire la loro sicurezza.

Sono stati fissati soddisfacenti tempi di attesa per garantire la sicurezza del consumatore.

Dopo aver esaminato i motivi del deferimento e i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CVMP è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici del medicinale continua a essere positivo, fatte salve le modifiche raccomandate alle informazioni sul prodotto.

¹⁶ CVMP guideline on the summary of product characteristics (SPC) for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - [link](#)

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

Considerato che:

- il CVMP ha ritenuto che il campo d'applicazione del deferimento fosse l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo;
- il CVMP ha riesaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha preso in considerazione tutti i dati complessivamente presentati;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Adjusol tmp sulfa liquide e denominazioni associate, come citato nell'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

(Denominazione di fantasia del medicinale veterinario) 83,35 mg/ml + 16,65 mg/ml soluzione per uso in acqua da bere / latte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Principi attivi:

Sulfadiazina 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per uso in acqua da bere/latte.

Soluzione giallo chiaro, leggermente viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Vitelli pre-ruminanti, agnelli pre-ruminanti, suini, conigli e polli.

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

Vitelli e agnelli pre-ruminanti

Trattamento e metafilassi di infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* o *Mannheimia haemolytica* e infezioni causate da *Escherichia coli* sensibili a trimetoprim e sulfadiazina.

Prima dell'uso del prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Suini

Trattamento e metafilassi di infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae* e infezioni causate da *Streptococcus suis* o *Escherichia coli* sensibili a trimetoprim e sulfadiazina.

Prima dell'uso del prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Conigli

Trattamento e metafilassi delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e della colibacillosi causata da *Escherichia coli* sensibili a trimetoprim e sulfadiazina.

Prima dell'uso del prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Polli

Trattamento e metafilassi della colibacillosi causata da *Escherichia coli* sensibile a trimetoprim e sulfadiazina.

Prima dell'uso del prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità ai principi attivi o ad uno degli eccipienti.
Non utilizzare in animali che soffrono di gravi malattie epatiche o renali, oliguria o anuria.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Gli animali gravemente malati possono avere una diminuzione dell'appetito e del consumo di acqua. Se necessario, la concentrazione del medicinale veterinario nell'acqua da bere deve essere regolata per assicurarsi che venga consumato il dosaggio raccomandato.

Suini, vitelli pre-ruminanti, agnelli pre-ruminanti e conigli: l'assunzione di farmaci da parte degli animali può essere alterata a causa della malattia. In caso di insufficiente assunzione di acqua, gli animali devono essere invece trattati per via parenterale utilizzando un medicinale veterinario iniettabile idoneo prescritto dal medico veterinario.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

A causa della probabile variabilità (temporale, geografica) nella suscettibilità dei batteri alle sulfonamidi potenziate, l'insorgenza della resistenza dei batteri può differire da paese a paese e persino da allevamento a allevamento, pertanto si raccomandano campionamenti batteriologici e test di sensibilità. È particolarmente importante per le infezioni da *E. coli* dove si osservano alte percentuali di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

L'uso del prodotto deve essere basato su test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se non è possibile, la terapia deve essere basata su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla suscettibilità dei batteri bersaglio.

L'uso del prodotto diverso dalle istruzioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) può aumentare la prevalenza di batteri resistenti a sulfadiazina e trimetoprim e può anche diminuire l'efficacia delle combinazioni di trimetoprim con altri sulfamidici a causa della potenziale resistenza crociata.

Quando si utilizza il prodotto, è necessario tenere conto delle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

Per evitare il deterioramento dei reni dovuto alla cristalluria durante il trattamento, è necessario assicurarsi che l'animale riceva una quantità sufficiente di acqua da bere.

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

Questo prodotto contiene sulfadiazina, trimetoprim e macrogol, che possono causare reazioni allergiche in alcune persone. L'ipersensibilità ai sulfonamidi può portare a reazioni crociate con altri antibiotici. Occasionalmente le reazioni allergiche a queste sostanze possono essere gravi.

Le persone con nota ipersensibilità (allergia) ai sulfonamidi, trimetoprim o macrogol devono evitare il contatto con il medicinale veterinario.

Questo medicinale veterinario può causare irritazione alla pelle o agli occhi. Durante la preparazione e la somministrazione di acqua da bere medicata, evitare il contatto con la pelle e gli occhi. Durante la manipolazione del medicinale veterinario è necessario indossare dispositivi di protezione individuale costituiti da guanti impermeabili e occhiali di sicurezza. In caso di contatto accidentale con gli occhi o la

pelle, lavare l'area interessata con abbondante acqua e, in caso di eruzione cutanea, consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

Questo medicinale veterinario può essere nocivo se ingerito. In caso di ingestione accidentale, consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

In casi molto rari nei polli è stata segnalata una riduzione dell'assunzione di acqua.

In letteratura sono state descritte reazioni di ipersensibilità.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

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

Studi di laboratorio su ratti e conigli hanno mostrato evidenza di effetti teratogeni e fetotossici.

Non utilizzare durante la gravidanza e l'allattamento o l'ovodeposizione.

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

Non somministrare in concomitanza con coccidiostatici o medicinali veterinari contenenti sulfonamidi.

Non associare con PABA (acido para-amminobenzoico).

I sulfamidici potenziano l'azione degli anticoagulanti.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Via di somministrazione:

Per uso orale in acqua potabile / sostituto del latte.

Posologia:

Vitelli e agnelli pre-ruminanti

12,5 mg di sulfadiazina e 2,5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo (corrispondenti a 1,5 ml di soluzione per 10 kg di peso corporeo), ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi, da miscelare con il sostituto del latte (durante l'aggiunta dell'acqua).

Suini e conigli

25 mg di sulfadiazina e 5 mg di trimetoprim per kg di peso vivo al giorno (corrispondenti a 3 ml di soluzione per 10 kg di peso vivo al giorno in continuo), per 4-7 giorni consecutivi, da diluire in acqua da bere.

Polli

25 mg di sulfadiazina e 5 mg di trimetoprim per kg di peso vivo al giorno (corrispondenti a 0,3 ml di soluzione per kg di peso vivo al giorno in continuo), per 4-7 giorni consecutivi, da diluire in acqua da bere.

Guida per la preparazione delle soluzioni di medicinale veterinario:

Per garantire il dosaggio corretto, il peso corporeo deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni fisiologiche e cliniche degli animali. Per ottenere il dosaggio corretto, la concentrazione di sulfadiazina e trimetoprim deve essere regolata di conseguenza.

Il dosaggio del medicinale veterinario da incorporare deve essere stabilito secondo la seguente formula:

$$\frac{\text{Dose (mg medicinale veterinario per kg p.v. per giorno)} \times \text{Peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Consumo medio giornaliero di acqua (litri) per animale al giorno}} = \text{___ mg di prodotto per litro di acqua potabile / latte}$$

L'acqua da bere medicata deve essere l'unica fonte di acqua da bere per la durata del trattamento.

L'acqua da bere medicata che non viene consumata entro 24 ore deve essere eliminata.

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

Il sovradosaggio di sulfonamidi provoca tossicità renale. In questo caso, la somministrazione del prodotto deve essere interrotta.

4.11 Tempo(i) di attesa

Vitelli:

Carne e visceri: 12 giorni.

Agnelli:

Carne e visceri: 12 giorni.

Suini:

Carne e visceri: 12 giorni.

Conigli:

Carne e visceri: 12 giorni.

Polli:

Carne e visceri: 12 giorni.

Uova: da non utilizzare in uccelli che producono o destinati a produrre uova per il consumo umano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antinfettivi per uso sistemico.

Codice ATCvet: QJ01EW10.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Trimetoprim e sulfadiazina hanno un ampio spettro di azione in vitro contro i batteri gram-positivi e gram-negativi, inclusi *Streptococcus suis*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mannheimia haemolytica* ed *E. coli*.

Le sulfonamidi bloccano la conversione dell'acido para-amminobenzoico in acido diidrofolic. Il loro effetto è batteriostatico.

Trimetoprim inibisce l'acido diidrofolico riduttasi, che converte il diidrofolico in acido tetraidrofolic.

L'effetto del trimetoprim in combinazione con sulfonamidi è battericida. I sulfonamidi e il trimetoprim provocano quindi un blocco successivo di due enzimi che svolgono un ruolo importante nel metabolismo dei batteri. Il loro effetto è sinergico e dipendente dal tempo.

La resistenza batterica al trimetoprim e ai sulfonamidi può essere mediata tramite 5 meccanismi principali: (1) cambiamenti nella barriera di permeabilità e / o pompe di efflusso, (2) enzimi target naturalmente insensibili, (3) cambiamenti negli enzimi target, (4) mutazionali o cambiamenti ricombinanti negli enzimi bersaglio e (5) resistenza acquisita da enzimi bersaglio resistenti ai farmaci.

Di seguito è presentato un riepilogo dei dati di suscettibilità disponibili di *E. coli* dal Vetpath IV (anni 2015 e 2016) e dal rapporto del programma Resapath 2019.

I dati di suscettibilità presentati hanno mostrato alti livelli di resistenza tra *E. coli* isolati da suini (39% classificato come suscettibile nei dati VetPath IV - n = 333 - e 51% nei dati Resapath - n = 1834).

Per i vitelli, i dati VetPath IV (n = 230) hanno mostrato una suscettibilità del 70%, mentre nel programma Resapath per vitelli non ruminanti (n = 4148) e agnelli (n = 334), la percentuale di suscettibilità era del 60% e 61%, rispettivamente. Questa osservazione è già stata spiegata con l'esistenza di una popolazione resistente evidenziata da una distribuzione bimodale.

Per *E. coli* da conigli, secondo i dati tratti dal programma Resapath, la percentuale di suscettibilità era solo del 34% (n = 227).

Per polli e tacchini, i dati tratti dal programma VetPath IV (n = 65) hanno mostrato una suscettibilità di *E. coli* dell'83%.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche della sulfadiazina e del trimetoprim dipendono dalla specie. Con la somministrazione continua nell'acqua potabile, le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte in circa 2 giorni.

Nel complesso, la sulfadiazina ha un assorbimento orale quasi completo e rapido con tassi plasmatici molto persistenti e biodisponibilità orale compresa tra l'80 e il 90%, tranne nei conigli (29%). Il suo legame alle proteine plasmatiche varia tra il 28 e l'80%, a seconda della specie (28% suini, 49% vitelli, 80% polli). Presenta un'ampia distribuzione nella maggior parte dei tessuti e degli organi di tutte le specie. La sulfadiazina viene metabolizzata nel fegato e principalmente escreta nelle urine.

Trimetoprim dopo somministrazione orale, è rapidamente e ben assorbito con biodisponibilità orale compresa tra l'80 e il 90%. Circa il 30-60% del trimetoprim è legato alle proteine plasmatiche, in percentuali che variano a seconda della specie (49% suini, 57% vitelli, 77% polli) e presenta un'ampia distribuzione nella maggior parte dei tessuti e organi di tutte le specie. Le concentrazioni nei tessuti, specialmente nei polmoni, nel fegato e nei reni, sono spesso più elevate delle corrispondenti concentrazioni plasmatiche. Il trimetoprim è probabilmente metabolizzato nel fegato e principalmente escreto nelle urine. La velocità di eliminazione del trimetoprim è generalmente più veloce di quella della sulfadiazina in tutte le specie.

Proprietà ambientali

Il trimetoprim è persistente nel suolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 200

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità principali

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: 2 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: usare immediatamente

Periodo di validità dopo diluizione in acqua da bere conformemente alle istruzioni: 24 ore

Periodo di validità dopo diluizione nei sostituti del latte conformemente alle istruzioni: 2 ore

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in un luogo asciutto.

Proteggere dalla luce.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Flaconi o contenitori in polietilene chiusi con tappo a vite in plastica.

Confezioni:

Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml, 250 ml, 500 ml o 1 l.

Contenitore da 2 l, 5 l, 10 l.

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.

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

France

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

Da completare a livello nazionale.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml, 250 ml, 500 ml o 1 l

Contenitore da 2 l, 5 l, 10 l.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia> 83,35 mg / ml + 16,65 mg / ml soluzione per uso in acqua da bere / latte

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Ogni ml contiene:
83,35 mg Sulfadiazina
16,65 mg Trimetoprim

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per uso in acqua potabile / latte.

4. CONFEZIONI

100 ml
250 ml
500 ml
1 l
2 l
5 l
10 l

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Vitelli pre-ruminanti, agnelli pre-ruminanti, suini, conigli e polli.

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Vitelli
Carne e visceri: 12 giorni.

Agnelli

Carne e visceri: 12 giorni.

Suini

Carne e visceri: 12 giorni.

Conigli

Carne e visceri: 12 giorni.

Polli

Carne e visceri: 12 giorni.

Uova: da non utilizzare in uccelli che producono o destinati a produrre uova per il consumo umano.

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

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

Dopo l'apertura, usare immediatamente

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in un luogo asciutto

Proteggere dalla luce.

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

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

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

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

France

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

Da completare a livello nazionale.

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

<Denominazione di fantasia> 83,35 mg / ml + 16,65 mg / ml soluzione per uso in acqua da bere / latte

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

VIRBAC

1ère Avenue - 2065 m - LID

06516 Carros

France

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

<Denominazione di fantasia> 83,35 mg / ml + 16,65 mg / ml soluzione per uso in acqua da bere / latte

Sulfadiazina

Trimetoprim

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

Ogni ml contiene:

Principi attivi:

Sulfadiazina 83,35 mg

Trimetoprim 16,65 mg

Soluzione giallo chiaro, leggermente viscosa.

4. INDICAZIONE(I)

Vitelli e agnelli pre-ruminanti

Trattamento e metafilassi di infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* o *Mannheimia haemolytica* e infezioni causate da *Escherichia coli* sensibili a trimetoprim e sulfadiazina.

Prima dell'uso del prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Suini

Trattamento e metafilassi di infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* o *Actinobacillus pleuropneumoniae* e infezioni causate da *Streptococcus suis* o *Escherichia coli* sensibili a trimetoprim e sulfadiazina.

Prima dell'uso del prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Conigli

Trattamento e metafilassi delle infezioni respiratorie causate da *Pasteurella multocida* e della collibacillosi causata da *Escherichia coli* sensibile a trimetoprim e sulfadiazina.

Prima dell'uso del prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Polli

Trattamento e metafilassi della colibacillosi causata da *Escherichia coli* sensibile a trimetoprim e sulfadiazina.

Prima dell'uso del prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità ai principi attivi, o ad uno degli eccipienti.

Non utilizzare in animali che soffrono di gravi malattie epatiche o renali, oliguria o anuria.

6. REAZIONI AVVERSE

In casi molto rari nei polli è stata segnalata una riduzione dell'assunzione di acqua.

In letteratura sono state descritte reazioni di ipersensibilità.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Vitelli pre-ruminanti, agnelli pre-ruminanti, suini, conigli e polli.

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

Via di somministrazione:

Per uso orale in acqua potabile / sostituto del latte.

Posologia:

Vitelli e agnelli pre-ruminanti

12,5 mg di sulfadiazina e 2,5 mg di trimetoprim per kg di peso corporeo (corrispondenti a 1,5 ml di soluzione per 10 kg di peso corporeo), ogni 12 ore per 4-7 giorni consecutivi, da miscelare con il sostituto del latte (durante l'aggiunta dell'acqua).

Suini e conigli

25 mg di sulfadiazina e 5 mg di trimetoprim per kg di peso vivo al giorno (corrispondenti a 3 ml di soluzione per 10 kg di peso vivo al giorno in continuo), per 4-7 giorni consecutivi, da diluire in acqua da bere.

Polli

25 mg di sulfadiazina e 5 mg di trimetoprim per kg di peso vivo al giorno (corrispondenti a 0,3 ml di soluzione per kg di peso vivo al giorno in continuo), per 4-7 giorni consecutivi, da diluire in acqua da bere.

Guida per la preparazione delle soluzioni di medicinale veterinario:

Per garantire il dosaggio corretto, il peso corporeo deve essere determinato il più accuratamente possibile per evitare il sottodosaggio. L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni fisiologiche e cliniche degli animali. Per ottenere il dosaggio corretto, la concentrazione di sulfadiazina e trimetoprim deve essere regolata di conseguenza.

Il dosaggio del medicinale veterinario da incorporare deve essere stabilito secondo la seguente formula:

$$\frac{\text{Dose (mg medicinale veterinario per kg p.v. per giorno)} \times \text{Peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Consumo medio giornaliero di acqua (litri) per animale al giorno}} = \text{___ mg di prodotto per litro di acqua potabile / latte}$$

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

L'acqua da bere medicata deve essere l'unica fonte di acqua da bere per la durata del trattamento.
L'acqua da bere medicata che non viene consumata entro 24 ore deve essere eliminata.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Vitelli

Carne e visceri: 12 giorni.

Agnelli

Carne e visceri: 12 giorni.

Suini

Carne e visceri: 12 giorni.

Conigli

Carne e visceri: 12 giorni.

Polli

Carne e visceri: 12 giorni.

Uova: da non utilizzare in uccelli che producono o destinati a produrre uova per il consumo umano.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in un luogo asciutto.

Proteggere dalla luce.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo SCAD: La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore: Usare immediatamente
Periodo di validità dopo diluizione in acqua da bere conformemente alle istruzioni: 24 ore
Periodo di validità dopo diluizione nei sostituti del latte conformemente alle istruzioni: 2 ore

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

Gli animali gravemente malati possono avere una diminuzione dell'appetito e del consumo di acqua. Se necessario, la concentrazione del medicinale veterinario nell'acqua da bere deve essere regolata per assicurarsi che venga consumato il dosaggio raccomandato.

Suini, vitelli pre-ruminanti, agnelli pre-ruminanti e conigli: l'assunzione di farmaci da parte degli animali può essere alterata a causa della malattia. In caso di insufficiente assunzione d'acqua, gli animali devono essere invece trattati per via parenterale utilizzando un medicinale veterinario iniettabile idoneo prescritto dal medico veterinario.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

A causa della probabile variabilità (temporale, geografica) nella suscettibilità dei batteri alle sulfonamidi potenziate, l'insorgenza della resistenza dei batteri può differire da paese a paese e persino da allevamento a allevamento, pertanto si raccomandano campionamenti batteriologici e test di sensibilità. È particolarmente importante per le infezioni da *E. coli* dove si osservano alte percentuali di resistenza (vedere paragrafo 5.1).

L'uso del prodotto deve essere basato su test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se non è possibile, la terapia deve essere basata su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla suscettibilità dei batteri bersaglio.

L'uso del prodotto diverso dalle istruzioni fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) può aumentare la prevalenza di batteri resistenti a sulfadiazina e trimetoprim e può anche diminuire l'efficacia delle combinazioni di trimetoprim con altri sulfamidici a causa della potenziale resistenza crociata.

Quando si utilizza il prodotto, è necessario tenere conto delle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

Per evitare il deterioramento dei reni dovuto alla cristalluria durante il trattamento, è necessario assicurarsi che l'animale riceva una quantità sufficiente di acqua da bere.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Questo prodotto contiene sulfadiazina, trimetoprim e macrogol, che possono causare reazioni allergiche in alcune persone. L'ipersensibilità ai sulfonamidi può portare a reazioni crociate con altri antibiotici. Occasionalmente le reazioni allergiche a queste sostanze possono essere gravi.

Le persone con nota ipersensibilità (allergia) ai sulfonamidi, trimetoprim o macrogol devono evitare il contatto con il medicinale veterinario.

Questo medicinale veterinario può causare irritazione alla pelle o agli occhi. Durante la preparazione e la somministrazione di acqua da bere medicata, evitare il contatto con la pelle e gli occhi. Durante la manipolazione del medicinale veterinario è necessario indossare dispositivi di protezione individuale costituiti da guanti impermeabili e occhiali di sicurezza. In caso di contatto accidentale con gli occhi o la pelle, lavare l'area interessata con abbondante acqua e, in caso di eruzione cutanea, consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

Questo medicinale veterinario può essere nocivo se ingerito. In caso di ingestione accidentale, consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza:

Studi di laboratorio su ratti e conigli hanno mostrato evidenza di effetti teratogeni e fetotossici.

Non utilizzare durante la gravidanza e l'allattamento o l'ovodeposizione.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Non somministrare in concomitanza con coccidiostatici o medicinali veterinari contenenti sulfonamidi.

Non associare con PABA (acido para-amminobenzoico).

I sulfamidici potenziano l'azione degli anticoagulanti.

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

Il sovradosaggio di sulfonamidi provoca tossicità renale. In questo caso, la somministrazione del prodotto deve essere interrotta.

Incompatibilità:

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

Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

<DD/MM/YYYY>

Da completare a livello nazionale.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni:

Scatola di cartone contenente un flacone da 100 ml, 250 ml, 500 ml o 1 l.

Contenitore da 2 l, 5 l, 10 l.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.