

Приложение I

Име, фармацевтична форма, концентрация на вмп, видове животни, за които е предназначен вмп, начин на приложение и заявител или притежател на лиценза за употреба

Страна членка ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Предложено търговско наименование	INN Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни, за които е предназначен ВМП
	име и адрес				
Белгия	Dopharma Research BV Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за орално приложение	Преживни говеда, прасета, пилета, които не снасят яйца
България	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за орално приложение	Телета, прасета, птици
Швеция	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Doxylin Vet.	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за орално приложение	Прасета
Гърция	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Doxycycline 50% Dopharma	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за орално приложение	Пилета (бройлери), телета, прасета
Унгария	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за перорален разтвор	Телета, прасета, пилета
Литва	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Doxycycline 50%	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за перорален разтвор	Телета, прасета, птици

Холандия	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за прилагане в питейна вода	пилета, които не снасят яйца
Полша	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	DoxyMed 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за орално приложение	Телета, пилета, прасета
Португалия	Dopharma Research B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Vetadoxi 50	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за орално приложение	Говеда (телета), прасета, птици
Румъния	Dopharma B.V. Zalmweg 24 4941 VX Raamsdonksveer ХОЛАНДИЯ	Doxycycline 50% WSP	Doxycycline hyclate 500 mg/g	Прах за орално приложение	птици (не се допуска използването при птици, снасящи яйца за консумация от хора), телета, прасета

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката за употреба

Цялостно обобщение на научната оценка на Doxusycline 50 % WSP и свързани с него имена (вж. Приложение I)

1. Въведение

Doxusycline 50 % WSP и свързани с него имена представлява прах за приложение в питейната вода, който съдържа активното вещество доксициклин хиклат 500 mg/g. Doxusycline е полусинтетичен тетрациклин антибиотик. Тетрациклините имат широк спектър на действие, който включва грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, микоплазми, хламидии, рикетсии и някои едноклетъчни организми.

Поради различните национални решения, взети от държавите-членки относно разрешаването на Doxusycline 50 % WSP и свързани с него имена, въпросът е отнесен до CVMP по член 34, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, с цел изглаждане на различията между получената национално разрешение кратка характеристика на продукта на територията на Европейския съюз.

Основните раздели, в които съществуват разлики в съществуващите кратки характеристики на продукта, са:

- Видове животни, за които е предназначен ВМП;
- Терапевтични показания;
- Дози на приложение;
- Карентни срокове.

2. Обсъждане на наличните данни

Домашни птици

Не са предоставени данни за минималната инхибиторна концентрация (MIC), получени от изолати от целевите патогени при пилета. Едно фармакокинетично проучване показва, че при прилагане на Doxusycline 50 % WSP в питейната вода на бройлери в доза от 25 mg/kg телесно тегло/ден доксициклин хиклат в продължение на 5 дни, стабилна плазмена концентрация на доксициклин от 2 µg/ml се постига след 6 часа. Данни от Goren, 1983¹, за *in vitro* чувствителността на патогени, изолирани от домашни птици между 1978 г. и 1981 г. показва, че чувствителността на *P. multocida* е > 70 %, но тази на *E. coli* варира между 4-34 % за проучвания период от време. Друго проучване изследва безопасността на Doxusycline 50 % WSP, прилаган в дози от 0, 25 и 75 mg доксициклин хиклат/kg телесно тегло/ден в продължение на 5 дни. Не са открити нарушения на здравето.

Две справки от литературата съобщават, че доксициклин при 50 mg на литър в питейната вода за 3-5 дни е ефективен при лечението на инфекции с *E. coli* (George, 1977²), *E. coli* и *M. gallisepticum* (Migaki, 1977³). В проучване на Goren, 1988⁴, при повторно заразяване с щам на *E. coli* с MIC от 1 µg/ml, е установен дозо-зависим терапевтичен ефект, с умерено до добро

¹ Goren E., Treatment of Infectious Disease Due to Bacteria in Commercial Poultry, Tijdschr. Diergeneesk d., deet Iûs, afl. 9 (1983)

² George et al, Comparison of therapeutic efficacy of doxycycline, chlortetracycline and lincomycin-spectinomycin on *E. coli* infection of young chickens. Poultry Sci. 56, 452-458 (1977)

³ Migaki et al, Efficacy of doxycycline against experimental complicated chronic respiratory disease compared with commercially available water medicants in broilers Poultry Sci. 56, 1739 (1977)

⁴ Goren et al, Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in experimental *Escherichia coli* infection in broilers, The Vet Quarterly, 10,48-52 (1988)

повлияване, отбелязано в групите, които получават доксициклин в дози от 96 до 196 mg/kg телесно тегло/ден, водещи до плазмени концентрации от 1,7 до 3,6 µg/ml. Предоставено е стандартно полево проучване на Добрата клинична практика, което изследва ефикасността на Doxycycline 50 % WSP за лечение на инфекциозни огнища с коли-бактерии в 5 ферми в Нидерландия през 1998 г. Това е неконтролирано проучване, при което кокошарниците, в които са открити щамове на *E. coli*, неповлияващи се от доксициклин при изследване *in vitro*, са били изключени. Доксициклинов хиклат в доза от 25 mg/kg телесно тегло/ден в питейната вода за 3 дни води до намаляване на смъртността и отзвучаване на клиничните признаци във всички ферми с изключение на една до края на лечението. Проучването подчертава значението на изследването за чувствителност преди началото на лечението с доксициклин.

Не са представени данни по отношение на инфекции, причинени от *Haemophilus paragallinarum*, *Bordetella avium* и *Clostridia spp.*

Данните за лекарствената безопасност (обобщение на периодичните доклади за безопасност (ПДБ)) при употребата на продукта при пилета за последните пет години са разгледани съгласно член 35 за всички концентрации на водоразтворими прахове и перорални разтвори, съдържащи доксициклинов хиклат, показан за приложение при домашни птици и предназначен за приложение в питейната вода (ЕМЕА/V/A/047). Не е имало нежелани събития при пилета, включително съмнение за липса на доклади за очаквана ефикасност през този период.

Наличните данни за намаляване на остатъчните количества в пилешкото месо определят карентен срок за месото от 5 дни, когато на пилетата се прилагат 25 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/ден в продължение на 5 дни.

Не са предоставени данни по отношение на други видове птици освен пилета.

Свине

Предоставени са литературни данни за MIC при патогени, засягащи респираторните пътища при свине, изолирани от клинични случаи в Нидерландия (Pijpers, 1990⁵). Стойностите MIC90s са в диапазона от 0,03 µg/ml за *Mycoplasma hyopneumoniae* до 0,5 µg/ml за *P. multocida*. Проучване за установяване на дозата, проведено от Pijpers, 1990b⁶, изследва профилактичния ефект на доксициклин в храната за предпазване от инфекция с *Actinobacillus pleuropneumoniae*. В това проучване доксициклинови дози, еквивалентни на 16, 7,5 и 3,6 mg/kg телесно тегло/ден, са ефективни за предотвратяване на заболяване при съответно 6/6, 5/6 и 1/6 свине. В групата, лекувана с доксициклин с доза 16 mg/kg телесно тегло/ден, плазмените нива са между 1,28 и 1,83 µg/ml и превишават MIC на приложения щам (1 µg/ml). Едно проучване на фармакокинетиката и на остатъчните количества показва, че при дневна доза от 10 mg доксициклинов хидрохлорид/килограм телесно тегло, доксициклинът достига стабилна концентрация от 0,4 µg/ml в рамките на 3 дни. Pijpers, 1990 г., определя стабилните концентрации на доксициклин след перорално приложение във фуража в дози от 7, 13 и 26 mg/kg/телесно тегло два пъти дневно. Постоянните плазмени нива на доксициклин варират от 0,37 – 0,89 µg/ml (при 7 mg/kg телесно тегло), 0,7 до 1,14 µg/ml (при 13 mg/kg телесно тегло) и 1,62 до 3,18 µg/ml (при 26 mg/kg телесно тегло). Въпреки че не е предоставена от

⁵ Pijpers A., Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline and minocycline in pigs after oral administration in feed, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 85-103 (1990)

⁶ Pijpers A., Prophylaxis of pleuropneumonia by doxycycline in-feed medication in pigs, Feed Medication with Tetracyclines in Pigs, 125-143 (1990)

притежателя на лиценз за употреба, информация от проекта ARBAO-II⁷, съобщаваща за появата на антимикробна резистентност сред бактериите, причиняващи инфекции при свине в Европейския съюз между 2002-2004 г., показва нива на резистентност към тетрациклини при *Actinobacillus pleuropneumoniae* между 0 и 46,0 %, а при *Strep. suis* между 48,0 и 92,0 %. Прието е, че това ниво на резистентност не може да бъде директно екстраполирано към доксицилина. Друго проучване изследва безопасността на Doxycycline 50 % WSP, прилаган в дози от 0, 10 и 150 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/ден в продължение на 10 дни. Прилагане на до 5 X препоръчителната терапевтична доза се понася добре.

Не са предоставени клинични данни в подкрепа на използването на Doxycycline 50 % WSP за лечение на атрофичен ринит или бронхопневмония.

Не са представени данни от полево проучване в подкрепа на употребата на продукта при свине.

Предоставени са данни за лекарствената безопасност (резюме на периодични доклади за безопасност) от употребата на продукта при свине за последните 5 години. Не е имало нежелани събития при свине, включително съмнение за липса на доклади за очаквана ефикасност през този период.

Наличните данни за намаляване на остатъчните количества в свинското месо определят карентен срок за месото от 8 дни, когато на свинете се прилагат 10 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/ден в продължение на 5 дни.

Телета

Не са предоставени данни за MIC, получени конкретно от изолати от целеви патогени при телета. Проучване на фармакокинетиката и остатъчните количества показва, че при дневна доза от 10 mg доксициклинов хидрохлорид/килограм телесно тегло, прилагана веднъж дневно чрез заместители на млякото в продължение на 5 дни, Стах се достига в рамките на 2-3 дни със средна стойност от 2,2-2,5 µg/ml. В проучване, проведено от Meijer, 1993⁸, след прилагане на доксициклинов хиклат от 5 mg/kg телесно тегло два пъти дневно чрез заместители на млякото в продължение на 5 дни при млади телета плазмената концентрация варира между 1,0 и 2,3 µg/ml. Kremer, 1988⁹ и Hartman, 1993¹⁰ & 1994¹¹ показват високи нива на резистентност при *Pasteurella spp.*, изолирани от телета в Нидерландия. Едно проучване показва, че Doxycycline hyclate 50 % се понася добре, когато се прилага в препоръчаната доза от 5 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло два пъти дневно при двукратно по-дълга от препоръчителната продължителност (10 дни). Въпреки това, приложението на 5 X и 10 X препоръчителната терапевтична доза не се понася добре и при животните се появяват анорексия, диария и данни за бъбречна недостатъчност, изискващи евтаназия.

⁷ The ARBAO-II study, 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)

⁸ Meijer et al, Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves, Vet. Quart. 15 (1)1 1-5 (1993)

⁹ Kremer et al, Resistentiepatronen van enkele uit vlees- en fokkalveren geïsoleerde bacteriën, Tijdschr. Diergeneeskd., 113 (23), 1298-1302 (1988)

¹⁰ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten in Nederland in 1991, Tijdschr. Diergeneeskd., 118 (6), 193-195 (1993)

¹¹ Hartman, E.G., Antibioticumgevoeligheid van bacteriën geïsoleerd door de gezondheidsdiensten voor dieren in Nederland in 1992, Tijdschr. Diergeneeskd., 119 (1), 17 (1994)

Обобщение на данните от полево проучване (Van Gool, 1986¹²) предоставя доказателство за ефикасността на Ronaxan P.S. 5 % (доксациклинов хиклат), прилаган в заместител на млякото, в доза от 10 mg/kg телесно тегло/ден за 4 - 6 дни при лечение на телета, страдащи от пневмония, причинена от *Mycoplasma* и *Past. haemolytica*. Лечението е счтено за ефективно при 98 % от телетата, лекувани с Ronaxan (n=361), в сравнение с 85 % от телетата, лекувани с референтните антимикробни продукти (n=174). Проучване на Kuttler, 1978¹³ показва, че доксициклин е ефективен при повлияване на анаплазмозата при спленектомирани телета, инфектирани с *Anaplasma marginale*.

Не са представени клинични или полеви данни в подкрепа на използването на продукта за лечение на плевропневмония (*Histophilus somni*) или бронхопневмония, включващи *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp.* или *Arcanobacterium pyogenes*.

Наличните данни за намаляване на остатъчните количества в телешкото месо определят карентен срок за месото от 7 дни, когато на телетата се прилагат 5 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/два пъти дневно в продължение на 5 дни.

Предоставени са данни за лекарствената безопасност (резюме на периодични доклади за безопасност) от употребата на продукта при телета за последните 5 години. Не е имало нежелани събития при телета, включително съмнение за липса на доклади за очаквана ефикасност през този период.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Оценка на ползата

Пилета

Тъй като не са предоставени данни за други видове домашни птици, освен пилета, постигнато е съгласие, че целевите видове трябва да бъдат ограничени до „пилета“ във всички държави-членки, където продуктът е разрешен или се очаква лиценз за употреба. В съответствие с наскоро проведеното сезиране по член 35 за всички концентрации на водоразтворими прахове и перорални разтвори, съдържащи доксициклинов хиклат, показан за приложение при домашни птици и предназначени за прилагане в питейната вода (EMA/V/A/047), може да се постигне съгласие за следните показания:

- Инфекции на дихателните пътища, причинени от *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarium* и *Bordetella avium*.
- Ентерит, причинен от *Clostridium perfringens* и *Clostridium colinum*.

Данни за някои показания обаче отсъстват към момента на сезирането по член 35, няма документирани доказателства по отношение на предполагаема липса на очакваната ефективност на доксициклиновите продукти при пилета. При липсата на данни в подкрепа на дозовия режим за инфекции, различни от колибацилоза, хармонизираната схема на дозиране от 25 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло в продължение на 3 до 5 дни, за всички показания може да бъде приет, тъй като това е най-високата доза, която е била използвана в миналото, и не представлява риск за безопасността.

¹² Gool et al, Caracteristiques pharmacocinetiques et bilan des essais cliniques pour le traitement ou la metaphylaxe des bronchopneumonies infectieuses des veaux par le roxanan, Proc. 14th World Congr. Dis. Cattle, 627-631 (1986)

¹³ Kuttler et al, Relative efficacy of two oxytetracycline formulations and doxycycline in the treatment of acute anaplasmosis in splenectomized calves, Am. J. Vet. Res., 39 (2), 347-349 (1978)

Данните за намаляване на остатъчните количества са в подкрепа на карентен срок за месото от 5 дни, когато на пилетата се прилагат 25 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/ден в продължение на 5 дни.

Свине

Тъй като свинете са целеви вид за всички настоящи кратки характеристики на продукта (с изключение на продукта в Нидерландия), е постигнато съгласие, че целевият вид „свине“ може да бъде приет в хармонизираната информация за продукта. Не са установени големи различия в отделните държави-членки за следните показания:

- Атрофичен ринит, причинен от *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*
- Бронхопневмония, причинена от *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* и *Mycoplasma hyorhinis*
- Плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Предоставени са ограничени клинични данни в подкрепа на използването на продукта за лечение на плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae*, и не са представени клинични или полеви данни в подкрепа на използването на доксициклин за лечение на атрофичен ринит или бронхопневмония при свине. Не е имало явно несъответствие между държавите-членки в дозовия режим от 10 mg доксициклин хиклат/килограм телесно тегло в продължение на 3 до 5 дни. Въпреки че предоставените данни предполагат, че тази доза не може да е оптималната и има скорошни доказателства от литературата за развиване на резистентност към тетрациклините от респираторните патогени при свинете, липсват ясни доказателства, на които да се базира преразглеждането на дозата/показанията. Резюмето на данните за периодичните доклади за безопасност посочват, че няма опасения за сигурността или предполагаема липса на очаквана ефикасност във връзка с това показание или с продължителността на приема.

Данните за намаляване на остатъчните количества са в подкрепа на карентен срок за месото от 8 дни, когато на свинете се прилагат 10 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/ден в продължение на 5 дни.

Телета

Телетата са целеви вид за всички настоящи кратки характеристики на продукта (с изключение на продукта в Нидерландия). Постигнато е съгласие, че целевият вид трябва да бъде ограничен до пре-преживни телета в хармонизираната информация за продукта. Не са установени различия в отделните държави-членки за следните показания:

- Бронхопневмония и плевропневмония, причинена от *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* и *Mycoplasma spp.*

Представени са някои данни от полеви проучвания в подкрепа на използването на продукта за лечение на пневмония, причинена от *Mycoplasma* и *P. haemolytica* при телета, но липсват клинични или полеви данни в подкрепа на използването на продукта за лечение на плевропневмония (*H. somni*) или бронхопневмония, включваща *H. somni*, *P. multocida*, *Streptococcus spp* или *A. pyogenes*. Обобщението на данните за периодичните доклади за безопасност показват, че няма опасения за сигурността или предполагаема липса на очаквана ефикасност във връзка с това показание или с продължителността на приема. Като се вземат предвид всички фактори, няма достатъчно доказателства, които оправдават промяна в дозата или режима.

Данните за изчерпване на остатъчните количества са в подкрепа на карентен срок за месото от 7 дни, когато на телетата се прилагат 5 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/ден в продължение на 5 дни.

Оценка на риска

Doxycycline е вписан като „изключително важен антимикробен агент“ за хуманна употреба, и „особено важен“ за ветеринарна употреба съгласно критериите на СЗО, 2007 г. В хуманната медицина доксициклин представлява предпочитано лечение при остър трахеобронхит, остър бронхит и остър бронхиолит, причинени от първични бактериални инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) и бактериални суперинфекции (*Pneumococci*, *Haemophilus spp.*). Пренасянето чрез храната, при директен контакт, както и чрез околната среда резистентни микроорганизми (резистентни детерминанти) трябва да се считат за риск, свързан с използването на продукта, въпреки факта, че количественото определяне на предаването на зоонозни агенти и хоризонталното предаване на гени за резистентност между бактерии по животните и човека е изключително трудно *in vivo* (F. J. Angulo et al., 2004)¹⁴. По време на това сезиране по член 35 относно водоразтворими прахове и перорални разтвори, съдържащи доксициклинов хиклат, е установено, че съществува висока степен на резистентност към тетрациклини при *E. coli*, изолирана от пилетата (De Jong et al., 2009)¹⁵. Установени са високи нива на резистентност към тетрациклини при респираторни патогени при свине (проучване ARBAO-II, 2008 г.)⁷. Необходимо е подходящо определяне на показанията, което да предостави на потребителите ясна информация за очакваната ефикасност на продуктите, заедно с подходящото дозиране за тези показания, за да се осигури ефективна и безопасна употреба на продукта в практиката.

Тъй като данните за телетата, представени в досието в подкрепа на клиничните данни, се отнасят за пре-преживни животни, без в досието да са представени ясни данни за зрелостта на търбуха при някои проучвания, и вземайки предвид промените на ключовите фармакокинетични параметри след интравенозно приложение при непреживни срещу преживни телета и факта, че няма ясна граница на безопасността, която може да позволи преразглеждане на дневната доза при телетата, следва да се посочи ясно, че целевият вид са само пре-преживни телета.

Липсват предложения за промяна на дозовия режим за пилета, свине и телета, като по този начин експозицията на околната среда на доксициклин няма да се увеличи. При употреба на продукта според предложенията, риск за околната среда не се очаква.

Мерки за управление на риска и за неговото намаляване

Препоръчаните от CVMP предпазни мерки за ограничаване развитието на резистентност, които са резултат от сезиране по член 35, са включени в точка 4.5 на кратката характеристика на продукта. Тези предупреждения са разширени, за да се вземе предвид резистентността към тетрациклини, установена в изолати от свине и телета. Към кратката характеристика на продукта е добавена допълнителна информация по отношение на механизмите на резистентност към тетрациклини като цяло.

¹⁴ 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

¹⁵ 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

С цел да се спомогне за осигуряване на оптимална практическа бионаличност, в точка 4.8 на кратката характеристика на продукта е включено предупреждение по отношение на потенциала на доксициклин да хелира катиони.

Безопасността на потребителите ще бъде гарантирана при карентни срокове на месото съответно от 5, 8 и 7 дни, когато на пилета се прилага доза от 25 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/ден в продължение на 5 дни; на свине - 10 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло/ден в продължение на 5 дни, и на телета - 5 mg доксициклинов хиклат/килограм телесно тегло, два пъти дневно за 5 дни.

За да се гарантира, че продуктът се използва само при млади телета преди начало на преживянето, целевият вид е актуализиран на „пре-преживни телета“.

Оценка на съотношението полза/риск

Ясно е, че към момента има силно ограничени научни данни в подкрепа на много от предложените показания за употреба на продукта, въпреки това би могло да се счита, че е налице „добре установена употреба“.

Освен това, няма данни от наблюдението на лекарствената безопасност за сериозен риск, за който е доказано, че е свързан с текущите дозови схеми за пилета, свине и пре-преживни телета и поради това те могат да се запазят.

С оглед на слабостите в съществуващите данни, показанията са написани по-точно, а предупрежденията и съветите в кратката характеристика на продукта, свързани с антимикробната резистентност, са засилени.

Окончателното заключение за съотношението полза/риск за употребата на продукта остава положително.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката за употреба

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че обхватът на сезирането е хармонизацията на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката за употреба;
- CVMP преглежда кратката характеристика на продукта, етикета и листовката за употреба, предложени от притежателя на лиценза за употреба, и взема предвид всички представени данни;

CVMP препоръчва изменението на лицензите за употреба, за които кратката характеристика на продукта, етикетът и листовката за употреба са посочени в Приложение III за Doxycycline 50 % WSP и свързани с него имена (вж. Приложение I).

Приложение III

Кратка характеристика на продукта и първична опаковка

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Да се попълни според държавата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

На грам:

Активна субстанция:
Дохусуcline hyclate: 500 mg
(еквивалент на 433 мг doхусуcline)

Помощно вещество:
За пълен списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор.
Слабо жълтеникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен

Преживни говеда, прасета, пилета.

4.2 Терапевтични показания за отделните видове животни

Третиране на инфекции на дихателния и храносмилателния тракт, причинени от микроорганизми, податливи на доксициклин.

Преживни говеда:

- бронхопневмония и плевропневмония, причинено от *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* и *Mycoplasma spp.*

Прасета:

- атрофичен ринит, причинен от *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*;
- бронхопневмония, причинена от *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* и *Mycoplasma hyorhinis*;
- плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Пилета:

- инфекции на двигателния тракт, причинени от *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* и *Bordetella avium*;
- ентерит, причинен от *Clostridium perfringens* и *Clostridium colinum*.

4.3 Противопоказания

Да не се използва в случаи на свръхчувствителност към тетрациклини или към някоя от помощните вещества.

Да не прилага на животни със сериозна чернодробна или бъбречна недостатъчност.

4.4 Специални предпазни мерки за животните, за които е предназначен

Няма.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Поради променливостта (време, географско местоположение) в податливостта на бактериите на доксициклин силно се препоръчва вземането на бактериологични проби и тестването на податливостта на микроорганизмите от болни животни във фермата.

Установена е висока устойчивост на *E. coli*, отделен от пилета, срещу тетрациклини. Поради това продуктът трябва да се използва за лечение на инфекции, причинени от *E. coli* само след извършване на тестове на податливостта, Устойчивост на тетрациклини е отчетена и при свински респираторни патогени (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) и говежди патогени (*Pasteurella spp*) в някои държави от ЕС.

Тъй като не може се постигне отстраняване на целевите патогени, медикаментът трябва да се съчетае с добри управленски практики, напр. добра хигиена, правилна вентилация, без струпане на много животни на едно място.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

При работата с продукта трябва да се избягва контакт с кожата и вдишване, като се взема предвид риска от свръхчувствителност и контактен дерматит. За тази цел носете ръкавици и маска против прах.

4.6 Странични реакции (честота и важност)

Не са известни.

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Бременност и лактация:

Поради отлагането на доксициклин в младата костна тъкан използването на продукта трябва да се ограничава по време на бременност и лактация.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Да не се използва заедно с антибактериални антибиотици, като пеницилин и цефалоспорин. Тетрациклините могат да образуват хелати на катиони (напр. Mg, Mn, Fe и Al) и това да доведе до намалена биодостъпност

4.9 Количество, което се прилага и начин на приложение

Да се приема перорално чрез млечен заместител и/или питейна вода.

Преживни говеда:	10 мг доксициклин хиклат/кг телесно тегло/ден, отговарящо на 20 мг продукт на кг телесно тегло, в продължение на 3 до 5 последователни дни, разделени на 2 дози.
Прасета:	10 мг доксициклин хиклат/кг телесно тегло/ден, отговарящо на 20 мг продукт на кг телесно тегло, в продължение на 3 до 5 дни.
Пилета:	25 мг доксициклин хиклат/кг телесно тегло/ден, отговарящо на 50 мг продукт на кг телесно тегло,

в продължение на 3 до 5 дни.

За приемане чрез питейна вода трябва да се изчисли точното количество продукт въз основа на препоръчителната доза, както и броят и теглото на животните, които ще бъдат лекувани, съгласно следната формула:

$$\frac{\text{мг продукт/кг телесно тегло/ден} \times \text{Средно телесно тегло (кг) на животните, които ще бъдат лекувани}}{\text{Средна дневна консумация на вода (в литри) на животно}} = \dots \text{ мг продукт на литър питейна вода}$$

За да се гарантира правилното дозиране, телесното тегло трябва да се определи възможно най-точно.

Приемането на вода с медикамент зависи от клиничните състояния на животните. За да се постигне правилно дозиране, може да се наложи да се регулира концентрацията в питейната вода.

Препоръчва се използването на подходящо калибрирано оборудване за претегляне, ако се използват частични пакети. Дневното количество трябва да се добавя към питейната вода така, че целият медикамент да се консумира за 24 часа. Питейната вода с медикамента трябва да се подновява на всеки 24 часа. Препоръчва се да се подготви концентриран предварителен разтвор – около 100 грама продукт на литър питейна вода, който да се разтваря допълнително до необходимите терапевтични концентрации. Друга възможност е концентрираният разтвор да се използва в пропорционален инструмент за разреждане на лекарството.

Млечният заместител с лекарство трябва да се използва незабавно.

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

При говедата може да възникнат остра, понякога фатална миокардна дегенерация след една или няколко дози. Тъй като в повечето случаи причина за това е предозирането, е важно дозата да се измери точно.

4.11 Карентен срок

Месо и дреболии:

Преживни говеда: 7 дни

Прасета: 8 дни

Пилета: 5 дни

Не се допуска използването при птици, снасящи яйца за консумация от хора.

Не се допуска използването при говеда, произвеждащи мляко за консумация от хора.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: антибактериално за систематична употреба, тетрациклини
Ветеринарномедицински Анатомино-Терапевтичен Код (ATCvet-code): QJ01AA02

5.1 Фармакодинамични особености

Доксициклинът е антибиотик с широк спектър на приложение. Той потиска синтезирането на бактериален протеин вътреклетъчно, като свързва 30-S рибозомните подединици. Това оказва влияние върху свързването на тРНК, носеща аминокиселини, с акцепторния участък на мРНК рибозомния комплекс и предотвратява свързването на аминокиселини в пептидни вериги в резултат на елонгиране.

Доксициклинът потиска бактериите, микоплазмите, хламидите, рикетсиите и някои едноклетъчни организми.

Отчетени са четири механизма за устойчивост, придобити от микроорганизми срещу тетрациклини като цяло: намалена натрупване на тетрациклини (намалена пропускливост на бактериалната клетъчна стена и активно оттичане), защита на протеина на бактериалната рибозома, ензимна инактивация на антибиотика и рРНК мутации (пречещи на тетрациколина да се свърже с рибозомата). Устойчивостта на третрациклин обикновено се придобива чрез плазмиди или други мобилни елементи (напр. конюгативни транспозони). Описана е също и кръстосана устойчивост между тетрациклини. Поради по-голямата липорастворимост и по-лесното преминаване през клетъчните мембрани (в сравнение с тетрациклините) доксициклинът запазва определено ниво на ефикасност срещу микроорганизми, придобили устойчивост на тетрациклини.

5.2 Фармакокинетични особености

Доксициклинът се абсорбира бързо и почти напълно в червата. Наличието на храна в червата не оказва влияние върху действителното абсорбиране на доксициклина. Разпространението на доксициклина и навлизането му в повечето телесни тъкани е добро.

След абсорбирането тетрациклините участват в метаболизма трудно. За разлика от тях доксициклинът основно се отделя с изпражненията.

Говеда

След доза от 10 мг/кг/ден в продължение на 5 дни беше отчетен интервал за елиминиране между 15 и 28 часа. Нивото на доксициклин в плазмата достигна средно 2,2 до 2,5 µг/мл.

Прасета

При прасетата не е открито натрупване на доксициклин в плазмата след лекуване чрез питейна вода. Открити са средни стойности на плазмата от $0,44 \pm 0,12$ µг/мл след 3 дни приемане на медикамента със средна доза от 10 мг/кг.

Птици

Достигнати са концентрации в плазма със стабилно състояние от $2,05 \pm 0,47$ µг/мл в рамките на 6 часа след началото на приемането на медикамента и варират между 1,28 и 2.18 µг/мл при доза от 25 мг/кг за 5 дни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Цитрусова киселина
Лактоза

6.2 Несъвместимости

При липсата на проучвания за съвместимост този продукт не трябва да се смесва с други ветеринарни медицински продукти.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на ветеринарномедицински продукт в търговска опаковка: 36 месеца.

Срок на годност след първото отваряне на първичната опаковка: 3 месеца.

Срок на годност след разтваряне в питейна вода: 24 часа.

Срок на годност след разтваряне в млечен заместител: да се използва незабавно.

6.4 Специални предпазни мерки за съхранение на продукта

Да се съхранява под 25 °С.

Да не се поставя в хладилник или фризер.

Да се предпазва от образуване на скреж.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Бял полипропиленов съд от 1000 гр, покрит с полиетиленов капак с ниска плътност.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване на неизползвания продукт или остатъци, получени при употребата на такива продукти

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с националните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

Dopharma Research B.V.

Zalmweg 24

4941 VX Raamsdonksveer

Нидерландия

research@dopharma.com

8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗ ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни според държавата

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗ

Да се попълни според държавата

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНИЯ ПРЕГЛЕД НА ТЕКСТА

Да се попълни според държавата

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, ДОСТАВКА И/ИЛИ УПОТРЕБА

Няма

ЕТИКЕТ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Полипропиленов съд

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Да се попълни според държавата

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Дохусуcline hyclate 500 мг/гр
(еквивалент на 433 мг/гр doхусуcline)

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор.

4. КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 кг

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН

Преживни говеда, прасета и пилета.

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Третиране на инфекции на дихателния и храносмилателния тракт, причинени от микроорганизми, податливи на доксициклин.

Преживни говеда:

- бронхопневмония и плевропневмония, причинено от *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* и *Mycoplasma spp.*

Прасета:

- атрофичен ринит, причинен от *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*;
- бронхопневмония, причинена от *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* и *Mycoplasma hyorhinis*;
- плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Пилета:

- инфекции на двигателния тракт, причинени от *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* и *Bordetella avium*;
- ентерит, причинен от *Clostridium perfringens* и *Clostridium colinum*.

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Перорално след разреждане в питейна вода/млечен заместител.

Прочетете листовката върху опаковката преди употреба.

8. КАРЕНТЕН СРОК

Месо и дреболии:

Преживни говеда: 7 дни

Прасета: 8 дни

Пилета: 5 дни

Не се допуска използването при птици, снасящи яйца за консумация от хора.

Не се допуска използването при говеда, произвеждащи мляко за консумация от хора.

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Прочетете листовката върху опаковката преди употреба.

10. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ СРОКА НА ГОДНОСТ

Exp <<EXP month/year>>

Срок на годност след първото отваряне на първичната опаковка: 3 месеца.

Срок на годност след разтваряне в питейна вода: 24 часа.

Срок на годност след разтваряне в млечен заместител: да се използва незабавно.

След отварянето използвайте преди:

11. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °С.

Да не се поставя в хладилник или фризер.

Да се предпазва от образуване на скреж.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с националните изисквания.

13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯТА ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯТА ОТНОСНО НАЧИНЪТ НА ОСВОБОЖДАВАНЕ ЗА ПРОДАЖБА И УПОТРЕБА, ако има такива

Само за ветеринарномедицинска употреба – да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА В НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”

Да се съхранява в недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА УПРАВЛЕНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА
РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА ПРОДАЖБА**

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Нидерландия

16. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА ПРОДАЖБА

Да се попълни според държавата

17. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партида <<partijnummer>>

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА

1. ИМЕ И ПОСТОЯННИЯ АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИТЕ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ ЛИЦА

Притежател на лиценз за употреба:

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Нидерландия

Производител, отговорен за освобождаването на партидата

Dopharma B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Нидерландия

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Да се попълни според държавата

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Активна субстанция:

Дохусуcline hyclate: 500 мг/гр
(еквивалент на 433 мг/гр doхусуcline)

Слабо жълтеникав прах.

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Третиране на инфекции на дихателния и храносмилателния тракт, причинени от микроорганизми, податливи на доксициклин.

Преживни говеда:

- бронхопневмония и плевропневмония, причинено от *Pasteurella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Histophilus somni* и *Mycoplasma spp.*

Прасета:

- атрофичен ринит, причинен от *Pasteurella multocida* и *Bordetella bronchiseptica*;
- бронхопневмония, причинена от *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* и *Mycoplasma hyorhinis*;
- плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Пилета:

- инфекции на двигателния тракт, причинени от *Mycoplasma spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus paragallinarum* и *Bordetella avium*;
- ентерит, причинен от *Clostridium perfringens* и *Clostridium colinum*.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва в случаи на свръхчувствителност към тетрациклини или към някоя от помощните вещества.

Да не прилага на животни със сериозна чернодробна или бъбречна недостатъчност.

6. НЕЖЕЛАНИ СТРАНИЧНИ РЕАКЦИИ

Не са известни.

Ако забележите сериозни или други влияния, които не са споменати в тази листовка, уведомете ветеринарния си хирург.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН

Преживни говеда, прасета, пилета.

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД(И) И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ

Преживни говеда:	10 мг доксициклин хиклат/кг телесно тегло/ден, отговарящо на 20 мг продукт на кг телесно тегло, в продължение на 3 до 5 последователни дни, разделени на 2 дози.
Прасета:	10 мг доксициклин хиклат/кг телесно тегло/ден, отговарящо на 20 мг продукт на кг телесно тегло, в продължение на 3 до 5 дни.
Пилета:	25 мг доксициклин хиклат/кг телесно тегло/ден, отговарящо на 50 мг продукт на кг телесно тегло, в продължение на 3 до 5 дни.

Да се приема перорално чрез млечен заместител и/или питейна вода.

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

За приемане чрез питейна вода трябва да се изчисли точното количество продукт въз основа на препоръчителната доза, както и броят и теглото на животните, които ще бъдат лекувани, съгласно следната формула:

$$\frac{\text{мг продукт/кг телесно тегло/ден} \times \text{Средно телесно тегло (кг) на животните, които ще бъдат лекувани}}{\text{Средна дневна консумация на вода (в литри) на животно}} = \dots \text{ мг продукт на литър питейна вода}$$

За да се гарантира правилното дозиране, телесното тегло трябва да се определи възможно най-точно.

Приемането на вода с медикамент зависи от клиничните състояния на животните. За да се постигне правилно дозиране, може да се наложи да се регулира концентрацията в питейната вода.

Препоръчва се използването на подходящо калибрирано оборудване за претегляне, ако се използват частични пакети. Дневното количество трябва да се добавя към питейната вода така, че целият медикамент да се консумира за 24 часа. Питейната вода с медикамента трябва да се

подновява на всеки 24 часа. Препоръчително е да: се подготви концентриран предварителен разтвор – около 100 грама продукт на литър питейна вода, който да се разтваря допълнително до необходимите терапевтични концентрации. Друга възможност е концентрираният разтвор да се използва в пропорционален инструмент за разреждане на лекарството.

Млечният заместител с лекарство трябва да се използва незабавно.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Месо и дреболии:

Преживни говеда: 7 дни

Прасета: 8 дни

Пилета: 5 дни

Не се допуска използването при птици, снасящи яйца за консумация от хора.

Не се допуска използването при говеда, произвеждащи мляко за консумация от хора.

11. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява в недостъпни за деца места.

Да се съхранява под 25°C.

Да не се поставя в хладилник или фризер.

Да се предпазва от образуване на скреж.

Да не се използва след изтичането на срока на годност, указан на етикета след "exp".

Срок на годност след първото отваряне на съда: 3 месеца.

Срок на годност след разтваряне в питейна вода: 24 часа.

Срок на годност след разтваряне в млечен заместител: да се използва незабавно.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Поради променливостта (време, географско местоположение) в податливостта на бактериите на доксициклин силно се препоръчва вземането на бактериологични проби и тестването на податливостта на микроорганизмите от болни животни във фермата.

Установена е висока устойчивост на *E. coli*, отделен от пилета, срещу тетрациклини. Поради това продуктът трябва да се използва за лечение на инфекции, причинени от *E. coli* само след извършване на тестове на податливостта, Устойчивост на тетрациклини е отчетена и при свински респираторни патогени (*A. pleuropneumoniae*, *S. suis*) и говежди патогени (*Pasteurella spp*) в някои държави от ЕС.

Тъй като не може се постигне отстраняване на целевите патогени, медикаментът трябва да се съчетае с добри управленски практики, напр. добра хигиена, правилна вентилация, без струпване на много животни на едно място.

Предупреждения за оператора

При работата с продукта трябва да се избягва контакт с кожата и вдишване, като се взема предвид риска от свръхчувствителност и контактен дерматит. За тази цел носете ръкавици и маска против прах.

Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Поради отлагането на доксициклин в младата костна тъкан използването на продукта трябва да се ограничава по време на бременност и лактация.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Да не се използва заедно с антибактериални антибиотици, като пеницилин и цефалоспорин. Тетрациклините могат да образуват хелати на катиони (напр. Mg, Mn, Fe и Al) и това да доведе до намалена биодостъпност.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти)

При говедата може да възникнат остра, понякога фатална миокардна дегенерация след една или няколко дози. Тъй като в повечето случаи причина за това е предозирането, е важно дозата да се измери точно.

13. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с националните изисквания.

14. ДАТА НА ПОСЛЕДНИЯ ПРЕГЛЕД НА ЛИСТОВКАТА

Да се попълни според държавата

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Да се попълни според държавата