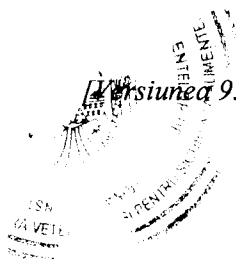


[Versiunea 9.1, 11/2024]



ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Pereprin 5 mg/ml soluție pour-on pentru bovine, oi și capre

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține:

Substanța activă:

Eprinomectin

5 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți	Compoziția cantitativă, dacă această informație este esențială pentru administrarea corectă a produsului medicinal veterinar
Butilhidroxitoluen (E321)	0,1 mg
Propilen glicol dicaprilocaprat	
Amestec racemic de alfa-tocoferol (E307)	

Lichid incolor sau de culoare galben deschis, cu aspect uleios.

3. INFORMAȚII CLINICE

3.1 Specii țintă

Bovine (bovine de lapte și bovine pentru carne), oi, capre.

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

Pentru tratamentul infestațiilor cu următorii paraziți:

Bovine:

PARAZIT	FORME ADULTE	LARVE L4	LARVE L4 inhibitate
Viermi rotunzi gastrointestinali:			
<i>Ostertagia</i> spp.	◆	◆	
<i>O. lyrata</i>	◆		
<i>O. ostertagi</i>	◆	◆	◆
<i>Cooperia</i> spp.	◆	◆	◆
<i>C. oncophora</i>	◆	◆	
<i>C. pectinata</i>	◆	◆	
<i>C. punctata</i>	◆	◆	
<i>C. surnabada</i>	◆	◆	
<i>Haemonchus placei</i>	◆	◆	
<i>Trichostrongylus</i> spp.	◆	◆	
<i>T. axei</i>	◆	◆	
<i>T. colubriformis</i>	◆	◆	
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	◆	◆	
<i>Nematodirus helvetianus</i>	◆	◆	
<i>Oesophagostomum</i> spp.	◆		
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	◆	◆	

Trichuris spp.

Vierme pulmonar:

Dictyocaulus viviparus

Muște care produc noduli hipodermici (stadii parazitare):

Hypoderma bovis

Hypoderma lineatum

Acarieni ai râiei:

Chorioptes bovis

Sarcoptes scabiei var. *bovis*

Păduchi:

Damalinia bovis (păduchi malofagi)

Linognathus vituli (păduchi hematofagi)

Haematopinus eurysternus (păduchi hematofagi)

Solenopotes capillatus (păduchi hematofagi)

Muște:

Haematobia irritans

ACTIVITATE PRELUNGITĂ

Administrat conform recomandărilor, produsul medicinal veterinar previne reinfestările cu:

Parazit	Activitate prelungită
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	Până la 28 zile
<i>Ostertagia ostertagi</i>	Până la 28 zile
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	Până la 28 zile
<i>Cooperia punctata</i>	Până la 28 zile
<i>Cooperia surnabada</i>	Până la 28 zile
<i>Cooperia oncophora</i>	Până la 28 zile
<i>Nematodirus helvetianus</i>	Până la 14 zile
<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	Până la 21 zile
<i>Trichostrongylus axei</i>	Până la 21 zile
<i>Haemonchus placei</i>	Până la 21 zile

Pentru cele mai bune rezultate, produsul medicinal veterinar trebuie să facă parte dintr-un program de control al paraziților interni și externi ai bovinelor, bazat pe epidemiologia acestor paraziți.

Oi:

Viermi rotunzi gastrointestinali (forme adulte):

Teladorsagia circumcincta (pinnata/trifurcata)

Haemonchus contortus

Trichostrongylus axei

Trichostrongylus colubriformis

Nematodirus battus

Cooperia curticei

Chabertia ovina

Oesophagostomum venulosum

Vierme pulmonar (forme adulte):

Dictyocaulus filaria

Larve de muste cu localizare nazala (larve L1, L2, L3):

Oestrus ovis

Capre:

Viermi rotunzi gastrointestinali (forme adulte):

Teladorsagia circumcincta (pinnata/trifurcata)

Haemonchus contortus

Trichostrongylus axei

Trichostrongylus colubriformis

Nematodirus battus

Cooperia curticei

Oesophagotomum venulosum

Vierme pulmonar (forme adulte):

Dictyocaulus filaria

Larve de muste cu localizare nazala (larve L1, L2, L3):

Oestrus ovis

Muste care produc noduli hipodermici (larve L1, L2, L3):

Przhevalskiana silenus

Pentru cele mai bune rezultate, produsul medicinal veterinar trebuie să facă parte dintr-un program de control al paraziților interni și externi ai bovinelor, bazat pe epidemiologia acestor paraziți.

3.3 Contraindicații

Nu se utilizează la alte specii de animale. Avermectinele pot provoca mortalități la câini, în special la rasele Collie și Old English Sheepdog și rase înrudite și încrucișate, precum și la broaște țestoase de apă/broaște țestoase terestre.

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

3.4 Atenționări speciale

Pentru o utilizare eficientă, produsul medicinal veterinar nu trebuie aplicat pe zonele liniei dorsale acoperite cu noroi sau cu gunoi de grajd.

La bovine, s-a demonstrat că precipitațiile survenite înainte, în timpul sau după aplicarea produsului medicinal veterinar nu au niciun impact asupra eficacității acestuia. De asemenea, s-a demonstrat că lungimea parului nu influențează eficacitatea produsului medicinal veterinar. Nu a fost evaluat efectul precipitațiilor și al lungimii parului asupra eficacității la oi și capre.

Pentru a limita transferul încrucișat de eprinomectin, animalele tratate pot fi separate de cele netratate. Nerespectarea acestei recomandări poate conduce la încărcarea cu reziduuri la animalele netratate și la dezvoltarea rezistenței la eprinomectin.

Utilizarea inutilă a antiparazitelor sau utilizarea care se abate de la instrucțiunile prevăzute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) poate crește presiunea de selecție a rezistenței și conduce la scăderea eficacității. Decizia de utilizare a produsului trebuie să se bazeze pe confirmarea speciilor și a încărcăturii de paraziți sau pe riscul de infestare, pe baza caracteristicilor epidemiologice ale acestuia, pentru fiecare efectiv.

Utilizarea repetată pe o perioadă îndelungată, în special atunci când se utilizează aceeași clasă de substanțe, crește riscul dezvoltării rezistenței. În cadrul unui efectiv, menținerea unui focar susceptibil este esențială pentru a reduce acest risc. Trebuie evitate tratamentul sistematic aplicat la anumite

intervale și tratamentul întregului efectiv. În schimb, atunci când este posibil, trebuie tratate numai anumite animale individuale sau subgrupuri selectate (tratament selectiv țintit). Această abordare trebuie combinată cu măsuri adecvate de management al creșterii animalelor și al pășunilor. Pentru fiecare efectiv în parte trebuie solicitată îndrumarea medicului veterinar responsabil.

Se recomandă investigarea suplimentară a cazurilor suspecte de rezistență, utilizând o metoda de diagnostic adecvata (de ex., Testul de Reducere a Numărului de Ouă din Fecale). În cazul în care rezultatele testului (testelor) sugerează în mod clar existența rezistenței față de un anumit antihelmintic, trebuie utilizat un antihelmintic aparținând unei alte clase farmacologice și având un mod diferit de acțiune.

Rezistența confirmată trebuie raportată deținătorului autorizației de comercializare sau autorităților competente.

Până în prezent, nu a fost raportată rezistență la eprinomectin (o lactonă macrociclică) la bovine, însă a fost raportată rezistență la eprinomectin la capre și oi în Uniunea Europeană. Totuși, rezistența la alte lactone macrociclice a fost raportată la populațiile de nematode la bovine, oi și capre în Uniunea Europeană, care poate fi asociată cu rezistența secundară la eprinomectin. La utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să se țină seama de informațiile locale privind susceptibilitatea paraziților țintă, unde sunt disponibile.

Deși numărul acarienilor și al păduchilor scade rapid după tratament, datorită particularităților de hrănire ale anumitor specii de acarieni, în unele cazuri pot fi necesare câteva săptămâni pentru eradicarea completă.

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Numai pentru uz extern.

Produsul medicinal veterinar trebuie aplicat exclusiv pe piele sănătoasă.

Pentru a evita reacțiile secundare cauzate de moartea larvelor de *Hypoderma* localizate la nivelul esofagului sau al coloanei vertebrale, se recomandă administrarea produsului medicinal veterinar la sfârșitul perioadei de activitate a muștei hipodermice și înainte ca larvele să ajungă la locurile lor de repaus.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Acest produs medicinal veterinar poate fi iritant pentru piele și ochi și poate provoca reacții de hipersensibilitate.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la eprinomectin, butilhidroxitoluen sau propilen glicol dicaprilocatrat trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Eprinomectinul poate trece în laptele matern. Prin urmare, femeile care alăptează trebuie să manipuleze produsul medicinal veterinar cu deosebită precauție.

Evitați contactul cu ochii și cu pielea.

La manipularea produsului medicinal veterinar trebuie purtat echipament de protecție personal constând din mănuși de cauciuc, cizme și îmbracaminte impermeabilă.

În cazul în care îmbrăcămintea se contaminează, aceasta trebuie îndepărtată cât mai curând posibil și spălată înainte de reutilizare.

În caz de vărsare accidentală pe piele, spălați imediat zona afectată cu apă și săpun.

În caz de contact accidental cu ochii, clătiți imediat ochii cu multă apă curată. Dacă iritația persistă, solicitați sfatul medicului și prezentați medicului prospectul sau eticheta produsului.

A nu se ingera. În caz de ingestie accidentală, clătiți bine gura cu apă, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul sau eticheta.

A nu se fuma, manca sau bea în timpul manipulării produsului medicinal veterinar.

Spălați mâinile după utilizare.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Eprinomectinul este foarte toxic pentru fauna din balegar și pentru organismele acvatice, este persistent în soluri și se poate acumula în sedimente.

Riscul pentru ecosistemele acvatice și pentru fauna din balegar poate fi redus prin evitarea utilizării repetate a eprinomectinului (și a produselor din aceeași clasă de antihelmintice).

Pentru a reduce riscul asupra ecosistemelor acvatice, animalele tratate nu trebuie să aibă acces direct la cursuri de apă timp de două până la cinci săptămâni după tratament.

3.6 Evenimente adverse

Bovine (bovine de lapte și bovine pentru carne), oi și capre:

Foarte rare (<1 animal / 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate):	Alopecie Prurit
---	--------------------

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Consultați prospectul pentru datele de contact respective.

3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului

Gestație și lactație:

Studiile de laborator efectuate la șobolani și iepuri nu au demonstrat efecte teratogene sau embriotoxice.

Bovine:

Studiile de laborator efectuate la bovine nu au demonstrat efecte teratogene sau fetotoxice la doza recomandată.

Oi și capre:

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației la oi și capre. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de către medicul veterinar responsabil.

3.8 Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente și nici alte forme de interacțiuni. Întrucât eprinomectinul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, acest aspect trebuie avut în vedere dacă este utilizat în asociere cu alte molecule care prezintă aceleași caracteristici.

3.9 Căi de administrare și doze

Administrare pour-on.

Numai pentru o singură aplicare.

Pentru a asigura o doză corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală. Dacă animalele urmează să fie tratate colectiv, trebuie formate grupuri cât mai omogene și toate animalele dintr-un grup trebuie dozate în funcție de greutatea celui mai greu exemplar din grup. Subdozarea poate duce la un tratament inefficient și poate favoriza dezvoltarea rezistenței.

Trebuie verificată acuratețea dispozitivului de dozare.

Produsul medicinal veterinar trebuie aplicat topic, prin turnarea de-a lungul liniei dorsale, sub forma unei benzi înguste de la greabăn până la baza cozii.

Bovine:

Administrați prin aplicare topică în doză de 0,5 mg eprinomectin per kg greutate corporală, corespunzând cu doza recomandată de 1 ml per 10 kg greutate corporală.

Oi și capre:

Administrați prin aplicare topică în doză de 1,0 mg eprinomectin per kg greutate corporală, corespunzând cu doza recomandată de 2 ml per 10 kg greutate corporală.

La administrarea produsului medicinal veterinar de-a lungul liniei dorsale, despărțiți lâna/părul și poziționați duza pistolului de dozare sau capacul dozator pentru turnare direct pe piele.

Mod de administrare:

Pentru flacoanele tip rucsac de 2,5 litri și 5 litri:

Conectați pistolul de dozare și tubul de aspirație la rucsac după cum urmează:

- Atașați capătul deschis al tubului de aspirație la un pistol de dozare adecvat.
- Atașați tubul de aspirație la capacul cu racord inclus în ambalaj.
- Înlocuiți capacul de transport cu capacul cu racord prevăzut cu tubul de aspirație. Strângeți bine capacul cu racord.
- Amorsați ușor pistolul de dozare, verificând eventualele scurgeri.
- Urmăriți instrucțiunile producătorului pistolului de dozare privind ajustarea dozei, precum și utilizarea și întreținerea corespunzătoare a pistolului de dozare și a tubului de aspirație.

Pentru flacoane de 250 ml și 1 litru:

Ambele tipuri de flacoane pot fi utilizate cu un sistem de dozare adecvat, cum ar fi un pistol de dozare și un capac cu racord sau un capac dozator pentru turnare, combinat cu un tub de aspirație.

Pentru utilizarea cu un pistol de dozare: Desfiletați capacul din polipropilenă. Îndepărtați sigiliul protector de pe flacon. Infiletați un capac cu racord pe flacon și asigurați-vă că este bine strâns. Atașați tubul de aspirație la capacul cu racord și conectați celălalt capăt la un pistol de dozare. Urmăriți instrucțiunile producătorului pistolului pentru ajustarea dozei și pentru utilizarea și întreținerea corespunzătoare a pistolului de dozare și a capacului cu racord. După utilizare, capacele cu racord trebuie îndepărtate și înlocuite cu capacul din polipropilenă în timpul depozitării.

Pentru utilizare cu un capac dozator pentru turnare și tubul de aspirație: Urmăriți instrucțiunile producătorului pentru ajustarea dozei și utilizarea și întreținerea corespunzătoare a capacului dozator pentru turnare și a tubului de aspirație.

Desfiletați capacul din polipropilenă. Îndepărtați sigiliul de protecție de pe flacon. Introduceți tubul de aspirație în partea inferioară a capacului dozator pentru turnare. Infiletați capacul dozator pentru turnare la partea superioară a flaconului. Strângeți ușor flaconul pentru a umple capacul dozator pentru turnare cu doza necesară, conform instrucțiunilor producătorului. Eliberați presiunea, iar excesul de lichid va reveni în flacon. Aplicați doza completă prin înclinare și turnarea de-a lungul liniei dorsale a animalului până când capacul dozator pentru turnare se golește.

După utilizare, capacul dozator pentru turnare și tubul de aspirație trebuie îndepărtate și înlocuite cu capacul din polipropilenă în timpul depozitării.

3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și antidoturi)

Nu au apărut semne de toxicitate atunci când vițeei cu vârsta de 8 săptămâni au fost tratați cu până la 5 ori doza terapeutică (2,5 mg eprinomectin/kg greutate corporală), de 3 ori, la intervale de 7 zile.

Un vițel tratat o singură dată cu 10 ori doza terapeutică (5 mg/kg greutate corporală) în studiul de toleranță cu un produs medicinal veterinar care conține eprinomectin, a prezentat midriază tranzitorie.

Nu au fost alte reacții adverse la tratament.

Nu s-au observat semne clinice de toxicitate atunci când oile cu vârsta de 17 săptămâni au fost tratate cu doze de până la 5 ori doza terapeutică (5 mg eprinomectin/kg greutate corporală), de 3 ori, la intervale de 14 zile.

Nu a fost identificat niciun antidot.

3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței

Nu este cazul.

3.12 Perioade de așteptare

Bovine:

Carne și organe: 15 zile.

Lapte: zero ore.

Oi:

Carne și organe: 2 zile.

Lapte: zero ore.

Capre:

Carne și organe: 1 zi.

Lapte: zero ore.

4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet: QP54AA04

4.2 Farmacodinamie

Eprinomectinul este un membru din clasa lactonelor macrociclice, de endectocide. Compușii din această clasă se leagă selectiv și cu afinitate ridicată la canalele ionice de clor activate de glutamat (GluCl), care se găsesc în celulele nervoase sau musculare ale nevertebratelor. Acest lucru duce la o creștere a permeabilității membranei celulare la ioni de clor, cu hiperpolarizarea celulei nervoase sau musculare, rezultând paralizia și moartea parazitului.

Compușii din această clasă pot de asemenea interacționa cu alte canale de clor activate de liganzi, cum ar fi cele activate de neurotransmițătorul acid gamma-aminobutiric (GABA).

Marja de siguranță pentru compușii din această clasă se datorează faptului că mamiferele nu au canale de clor activate de glutamat; lactonele macrociclice au o afinitate scăzută pentru alte canale de clor activate de liganzi la mamifere și ele nu traversează ușor bariera hematoencefalică.

Se suspectează rezistență secundară cu subfamilia avermectinelor (eprinomectin, ivermectină, doramectină și abamectină) a lactonelor macrociclice.

Supraexpresia sau polimorfismele în genele care codifică glicoproteinele-P – cum ar fi *pgp-1*, *pgp-2*, *pgp-9*, *pgp-11* – care aparțin familiei transportorilor de tip casetă de legare a ATP (ABC), determină scăderea acumulării intracelulare de lactone macrociclice și sunt asociate cu rezistența. S-a demonstrat că mutațiile în genele canalului de clor activat de glutamat (GluCl) – cum ar fi *glc-1*, *avr-14* și *avr-15* – reduc afinitatea de legare a medicamentului. Rezistența la eprinomectin și alte lactone macrociclice implică o interacțiune complexă între multiple gene și căi de reglare, în afara de cele identificate în prezent.

4.3 Farmacocinetică

Eprinomectinul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (99%).

Studiile farmacocinetice cu un produs medicinal veterinar care conține eprinomectin au fost efectuate la animale lactante și nelactante, prin administrarea topică, într-o singură doză de 0,5 mg/kg greutate corporală la bovine și de 1 mg/kg greutate corporală la oi și capre.

Pentru bovine, rezultatele din două studii reprezentative cu un produs medicinal veterinar care conține eprinomectin au evidențiat concentrații plasmatice medii maxime de 9,7 și 43,8 ng/ml, observate la 4,8 și respectiv 2,0 zile după administrare. Timpii corespunzători de înjumătățire prin eliminare în plasmă au fost de 5,2 și 2,0 zile, iar valorile medii ale ariei de sub curbă au fost de 124 și 241 ng*zi/ml.

Eprinomectinul nu este metabolizat în mod extensiv la bovine după administrarea topică. Fecalele au reprezentat principala cale de eliminare a medicamentului la bovinele pentru carne și vacile de lapte.

Pentru oi, după administrarea topică a unei doze de 1 mg/kg, s-a observat o concentrație plasmatică maximă medie (C_{max}) de 6,20 ng/ml. Timpul de înjumătățire prin eliminare în plasmă a fost de 6,4 zile, cu o valoare medie a ariei sub curbă (AUC_{last}) de 48,8 ng*zi/ml.

Pentru capre, concentrațiile plasmatice medii maxime au variat între 3 și 13,1 ng/ml, s-au observat în medie între 17 ore și 2 zile după administrare. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare în plasmă a variat între o zi și 5 zile, cu valori medii ale ariei sub curbă cuprinse între 15,7 și 39,1 ng*zi/ml.

A fost realizat un studiu *in vitro* privind metabolismul microzomal, utilizând microzomi hepatici izolați de la bovine, oi și capre. Acesta a arătat că diferențele farmacocinetice observate între bovine, oi și capre nu rezultă din diferențele în rata sau amploarea metabolismului, ci sugerează o absorbție mai completă a eprinomectinului la bovine.

Proprietăți de mediu

Extrem de periculos pentru pești și viața acvatică (a se vedea și secțiunea 5.5).

La fel ca alte lactone macrociclice, eprinomectinul are potentialul de a afecta negativ organismele non-tinta. În urma tratamentului, excreția unor niveluri potențial toxice de eprinomectin poate avea loc pe o perioadă de peste câteva săptămâni. Fecalele care conțin eprinomectin, eliminate pe pășune de la animalele tratate, pot reduce abundența organismelor din balegar, ceea ce poate influența degradarea balegarului. Eprinomectinul este foarte toxic pentru organismele acvatice, este persistent în soluri și se poate acumula în sedimente.

5. INFORMAȚII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilități majore

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

5.2 Termen de valabilitate

Termenul de valabilitate al produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.
Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 1 an.

5.3 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra în flaconul original pentru a feri de lumină.
Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții de temperatură speciale pentru depozitare.

5.4 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon de culoare alba, din polietilenă de înaltă densitate de 250 ml și flacoane de culoare alba tip rucsac, din polietilenă de înaltă densitate de 1 l, 2,5 l sau 5 l, închise cu capac de culoare neagra, cu filet, din polipropilenă, cu un disc de etanșare căptușit cu polietilenă pentru sigilare în interior prin inducție. Separat capac cu racord din polipropilenă.

Dimensiuni ambalaj:

Cutie de carton conținând un flacon de 250 ml cu un capac cu racord.

Cutie de carton conținând un flacon de 1 l cu un capac cu racord și curea pentru rucsac.

Cutie de carton conținând un flacon de 2,5 l cu un capac cu racord și curea pentru rucsac.

Cutie de carton conținând un flacon de 5 l cu un capac cu racord și curea pentru rucsac.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a oricărui produs medicinal veterinar neutilizat sau a deșeurilor provenite din acesta, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

Produsul medicinal veterinar nu trebuie să ajungă în cursurile de apă, deoarece eprinomectinul poate fi periculos pentru pești și alte organisme acvatice. A nu se contamina lacurile sau cursurile de apă cu produsul sau cu recipientele utilizate.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Huvepharma NV

7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

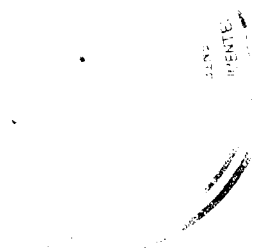
Data primei autorizări:

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind Produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).



ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

INIE
SICE 914
ANEXA n. 3

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Pereprin 5 mg/ml soluție pour-on

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Eprinomectin 5 mg/ml

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

250 ml

1 L

2,5 L

5 L

4. SPECII ȚINTĂ

Bovine (bovine de lapte și bovine pentru carne), oi, capre.

5. INDICAȚII**6. CĂI DE ADMINISTRARE**

Administrare pour-on

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioade de așteptare:

Bovine:

Carne și organe: 15 zile.

Lapte: zero ore.

Oi:

Carne și organe: 2 zile.

Lapte: zero ore.

Capre:

Carne și organe: 1 zi.

Lapte: zero ore.

8. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere, a se utiliza în interval de 1 an.

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A se păstra în flaconul original pentru a feri de lumină.

10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”

A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

12. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Huvepharma NV

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

Flacon de 250 ml, 1 l, 2,5 l sau 5 l

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Pereprin 5 mg/ml soluție pour-on

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Eprinomectin 5 mg/ml

3. SPECII ȚINTĂ

Bovine (bovine de lapte și bovine pentru carne), oi, capre.

4. CĂI DE ADMINISTRARE

Administrare pour-on

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioade de așteptare:

Bovine:

Carne și organe: 15 zile.

Lapte: zero ore.

Oi:

Carne și organe: 2 zile.

Lapte: zero ore.

Capre:

Carne și organe: 1 zi.

Lapte: zero ore.

6. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere, a se utiliza în interval de 1 an.

După deschidere, a se utiliza până la:

7. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

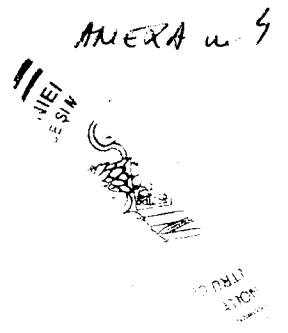
A se păstra în flaconul original pentru a feri de lumină.

8. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Huvepharma NV

9. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}



B. PROSPECTUL

PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

Pereprin 5 mg/ml soluție pour-on pentru bovine, oi și capre

2. Compoziție

Fiecare ml conține:

Substanța activă:

Eprinomectin 5 mg

Excipienți:

Butilhidroxitoluen (E321) 0,1 mg

Lichid incolor sau de culoare galben deschis, cu aspect uleios.

3. Specii țintă

Bovine (bovine de lapte și bovine pentru carne), oi, capre.

4. Indicații de utilizare

Pentru tratamentul infestațiilor cu următorii paraziți:

Bovine:

PARAZIT	FORME ADULTE	LARVE L4	LARVE L4 inhibitate
Viermi rotunzi gastrointestinali:			
<i>Ostertagia</i> spp.	◆	◆	
<i>O. lyrata</i>	◆		
<i>O. ostertagi</i>	◆	◆	◆
<i>Cooperia</i> spp.	◆	◆	◆
<i>C. oncophora</i>	◆	◆	
<i>C. pectinata</i>	◆	◆	
<i>C. punctata</i>	◆	◆	
<i>C. surnabada</i>	◆	◆	
<i>Haemonchus placei</i>	◆	◆	
<i>Trichostrongylus</i> spp.	◆	◆	
<i>T. axei</i>	◆	◆	
<i>T. colubriformis</i>	◆	◆	
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	◆	◆	
<i>Nematodirus helvetianus</i>	◆	◆	
<i>Oesophagostomum</i> spp.	◆		
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	◆	◆	
<i>Trichuris</i> spp.	◆		
Vierme pulmonar:			
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	◆	◆	

Muste care produc noduli hipodermici (stadii parazitare):*Hypoderma bovis**Hypoderma lineatum***Acarieni ai râiei:***Chorioptes bovis**Sarcoptes scabiei* var. *bovis***Păduchi:***Damalinia bovis* (păduchi malofagi)*Linognathus vituli* (păduchi hematofagi)*Haematopinus eurysternus* (păduchi hematofagi)*Solenopotes capillatus* (păduchi hematofagi)**Muște:***Haematobia irritans***ACTIVITATE PRELUNGITĂ**

Administrat conform recomandărilor, produsul medicinal veterinar previne reinfestările cu:

Parazit	Activitate prelungită
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	Până la 28 zile
<i>Ostertagia ostertagi</i>	Până la 28 zile
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	Până la 28 zile
<i>Cooperia punctata</i>	Până la 28 zile
<i>Cooperia surnabada</i>	Până la 28 zile
<i>Cooperia oncophora</i>	Până la 28 zile
<i>Nematodirus helvetianus</i>	Până la 14 zile
<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	Până la 21 zile
<i>Trichostrongylus axei</i>	Până la 21 zile
<i>Haemonchus placei</i>	Până la 21 zile

Pentru cele mai bune rezultate, produsul medicinal veterinar trebuie să facă parte dintr-un program de control al paraziților interni și externi ai bovinelor, bazat pe epidemiologia acestor paraziți.

Oi:**Viermi rotunzi gastrointestinali (forme adulte):***Teladorsagia circumcincta* (pinnata/trifurcata)*Haemonchus contortus**Trichostrongylus axei**Trichostrongylus colubriformis**Nematodirus battus**Cooperia curticei**Chabertia ovina**Oesophagostomum venulosum***Vierme pulmonar (forme adulte):***Dictyocaulus filaria***Larve de muște cu localizare nazala (larve L1, L2, L3):***Oestrus ovis*

Capre:

Viermi rotunzi gastrointestinali (forme adulte):

Teladorsagia circumcincta (pinnata/trifurcata)

Haemonchus contortus

Trichostrongylus axei

Trichostrongylus colubriformis

Nematodirus battus

Cooperia curticei

Oesophagotomum venulosum

Vierme pulmonar (forme adulte):

Dictyocaulus filaria

Larve de muste cu localizare nazala (larve L1, L2, L3):

Oestrus ovis

Muste care produc noduli hipodermici (larve L1, L2, L3):

Przhevalskiana silenus

Pentru cele mai bune rezultate, produsul medicinal veterinar trebuie să facă parte dintr-un program de control al paraziților interni și externi ai bovinelor, bazat pe epidemiologia acestor paraziți.

5. Contraindicații

Nu se utilizează la alte specii de animale. Avermectinele pot provoca mortalități la câini, în special la rasele Collie și Old English Sheepdog și rase înrudite și încrucișate, precum și la broaște țestoase de apă/broaște țestoase terestre.

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

6. Atenționări speciale

Atenționări speciale:

Pentru o utilizare eficientă, produsul medicinal veterinar nu trebuie aplicat pe zonele liniei dorsale acoperite cu noroi sau cu gunoi de grajd.

La bovine, s-a demonstrat că precipitațiile survenite înainte, în timpul sau după aplicarea produsului medicinal veterinar nu au niciun impact asupra eficacității acestuia. De asemenea, s-a demonstrat că lungimea parului nu influențează eficacitatea produsului medicinal veterinar. Nu a fost evaluat efectul precipitațiilor și al lungimii parului asupra eficacității la oi și capre.

Pentru a limita transferul încrucișat de eprinomectin, animalele tratate pot fi separate de cele netratate. Nerespectarea acestei recomandări poate conduce la încarcarea cu reziduuri la animalele netratate și la dezvoltarea rezistenței la eprinomectin.

Utilizarea inutilă a antiparazitelor sau utilizarea care se abate de la instrucțiunile prevăzute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) poate crește presiunea de selecție a rezistenței și conduce la scăderea eficacității. Decizia de utilizare a produsului trebuie să se bazeze pe confirmarea speciilor și a încărcăturii de paraziți sau pe riscul de infestare, pe baza caracteristicilor epidemiologice ale acestuia, pentru fiecare efectiv.

Utilizarea repetată pe o perioadă îndelungată, în special atunci când se utilizează aceeași clasă de substanțe, crește riscul dezvoltării rezistenței. În cadrul unui efectiv, menținerea unui focar susceptibil este esențială pentru a reduce acest risc. Trebuie evitate tratamentul sistematic aplicat la anumite intervale și tratamentul întregului efectiv. În schimb, atunci când este posibil, trebuie tratate numai anumite animale individuale sau subgrupuri selectate (tratament selectiv țintit). Această abordare

trebuie combinată cu măsuri adecvate de management al creșterii animalelor și al pășunilor. Pentru fiecare efectiv în parte trebuie solicitată îndrumarea medicului veterinar responsabil.

Se recomandă investigarea suplimentară a cazurilor suspecte de rezistență, utilizând o metodă de diagnostic adecvată (de ex., Testul de Reducere a Numărului de Ouă din Fecale). În cazul în care rezultatele testului (testelor) sugerează în mod clar existența rezistenței față de un anumit antihelmintic, trebuie utilizat un antihelmintic aparținând unei alte clase farmacologice și având un mod diferit de acțiune.

Rezistența confirmată trebuie raportată deținătorului autorizației de comercializare sau autorităților competente.

Până în prezent, nu a fost raportată nicio rezistență la eprinomectin (o lactonă macrociclică) la bovine, însă a fost raportată rezistență la eprinomectin la capre și oi în Uniunea Europeană. Totuși, rezistența la alte lactone macrociclice a fost raportată la populațiile de nematode la bovine, oi și capre în Uniunea Europeană, care poate fi asociată cu rezistența secundară la eprinomectin. La utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să se țină seama de informațiile locale privind susceptibilitatea paraziților țintă, unde sunt disponibile.

Deși numărul acarienilor și al păduchilor scade rapid după tratament, datorită particularităților de hrănire ale anumitor specii de acarieni, în unele cazuri pot fi necesare câteva săptămâni pentru eradicarea completă.

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Numai pentru uz extern.

Produsul medicinal veterinar trebuie aplicat exclusiv pe piele sănătoasă.

Pentru a evita reacțiile secundare cauzate de moartea larvelor de *Hypoderma* localizate la nivelul esofagului sau al coloanei vertebrale, se recomandă administrarea produsului medicinal veterinar la sfârșitul perioadei de activitate a muștei hipodermice și înainte ca larvele să ajungă la locurile lor de repaus.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Acest produs medicinal veterinar poate fi iritant pentru piele și ochi și poate provoca reacții de hipersensibilitate.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la eprinomectin, butilhidroxitoluen sau propilen glicol dicaprilocatrat trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Eprinomectinul poate trece în laptele matern. Prin urmare, femeile care alăptează trebuie să manipuleze produsul medicinal veterinar cu deosebită precauție.

Evitați contactul cu ochii și cu pielea.

La manipularea produsului medicinal veterinar trebuie purtat echipament de protecție personal constând din mănuși de cauciuc, cizme și îmbrăcăminte impermeabilă.

În cazul în care îmbrăcăminte se contaminează, aceasta trebuie îndepărtată cât mai curând posibil și spălată înainte de reutilizare.

În caz de vărsare accidentală pe piele, spălați imediat zona afectată cu apă și săpun.

În caz de contact accidental cu ochii, clătiți imediat ochii cu multă apă curată. Dacă iritația persistă, solicitați sfatul medicului și prezentați medicului prospectul sau eticheta produsului.

A nu se ingera. În caz de ingestie accidentală, clătiți bine gura cu apă, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul sau eticheta.

A nu se fuma, manca sau bea în timpul manipulării produsului medicinal veterinar.

Spălați mâinile după utilizare.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Eprinomectinul este foarte toxic pentru fauna din baltă și pentru organismele acvatice, este persistent în soluri și se poate acumula în sedimente.

Riscul pentru ecosistemele acvatice și pentru fauna din baltă poate fi redus prin evitarea utilizării repetate a eprinomectinului (și a produselor din aceeași clasă de antihelmintice).

Pentru a reduce riscul asupra ecosistemelor acvatice, animalele tratate nu trebuie să aibă acces direct la cursuri de apă timp de două până la cinci săptămâni după tratament.

Gestație și lactație:

Studiile de laborator efectuate la șobolani și iepuri nu au demonstrat efecte teratogene sau embriotoxice.

Bovine

Studiile de laborator efectuate la bovine nu au demonstrat efecte teratogene sau fetotoxice la doza recomandată.

Oi și capre: Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită pe durata gestației la oi și capre. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de către medicul veterinar responsabil.

Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente și nici alte forme de interacțiuni. Întrucât eprinomectinul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, acest aspect trebuie avut în vedere dacă este utilizat în asociere cu alte molecule care prezintă aceleași caracteristici.

Supradozaj:

Nu au apărut semne de toxicitate atunci când vițeii cu vârsta de 8 săptămâni au fost tratați cu până la 5 ori doza terapeutică (2,5 mg eprinomectin/kg greutate corporală), de 3 ori, la intervale de 7 zile. Un vițel tratat o singură dată cu 10 ori doza terapeutică (5 mg/kg greutate corporală) în studiul de toleranță cu un produs medicinal veterinar care conține eprinomectin, a prezentat midriază tranzitorie. Nu au fost alte reacții adverse la tratament.

Nu s-au observat semne clinice de toxicitate atunci când oile cu vârsta de 17 săptămâni au fost tratate cu doze de până la 5 ori doza terapeutică (5 mg eprinomectin/kg greutate corporală), de 3 ori, la intervale de 14 zile.

Nu a fost identificat niciun antidot.

Incompatibilități majore:

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest produs medicinal veterinar nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare.

7. Evenimente adverse

Bovine (bovine de lapte și bovine pentru carne), oi și capre:

Foarte rare (<1 animal / 10 000 de animale tratate, inclusiv raportările izolate):	Alopecie (caderea parului) Prurit (mancarime)
---	--

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței unui produs. Dacă observați orice reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja enumerate în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să contactați mai întâi medicul dumneavoastră veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare utilizând datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: farmacovigilenta@ansvsa.ro, icbmrv@icbmrv.ro.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare

Administrare pour-on.

Nu mai pentru o singură aplicare.

Bovine:

Administrați prin aplicare topică în doză de 0,5 mg eprinomectin per kg greutate corporală, corespunzând cu doza recomandată de 1 ml per 10 kg greutate corporală.

Oi și capre:

Administrați prin aplicare topică în doză de 1,0 mg eprinomectin per kg greutate corporală, corespunzând cu doza recomandată de 2 ml per 10 kg greutate corporală.

9. Recomandări privind administrarea corectă

Pentru a asigura o doză corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală. Dacă animalele urmează să fie tratate colectiv, trebuie formate grupuri cât mai omogene și toate animalele dintr-un grup trebuie dozate în funcție de greutatea celui mai greu exemplar din grup. Subdozarea poate duce la un tratament inefficient și poate favoriza dezvoltarea rezistenței.

Trebuie verificată acuratețea dispozitivului de dozare.

Produsul medicinal veterinar trebuie aplicat topic, prin turnarea de-a lungul liniei dorsale, sub forma unei benzi înguste de la greabăn până la baza cozii. La administrarea produsului medicinal veterinar de-a lungul liniei dorsale, despărțiți lâna/părul și poziționați duza pistolului de dozare sau capacul dozator pentru turnare direct pe piele.

Mod de administrare:

Pentru flacoanele tip rucsac de 2,5 litri și 5 litri:

Conectați pistolul de dozare și tubul de aspirație la rucsac după cum urmează:

- Atașați capătul deschis al tubului de aspirație la un pistol de dozare adecvat.
- Atașați tubul de aspirație la capacul cu racord inclus în ambalaj.
- Înlocuiți capacul de transport cu capacul cu racord prevăzut cu tubul de aspirație. Strângeți bine capacul cu racord.
- Amorsați ușor pistolul de dozare, verificând eventualele scurgeri.
- Urmăriți instrucțiunile producătorului pistolului de dozare privind ajustarea dozei, precum și utilizarea și întreținerea corespunzătoare a pistolului de dozare și a tubului de aspirație.

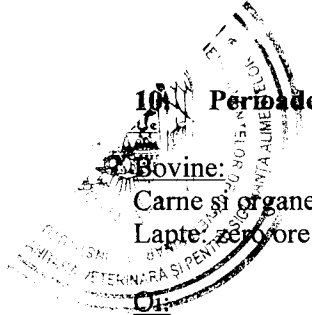
Pentru flacoane de 250 ml și 1 litru:

Ambele tipuri de flacoane pot fi utilizate cu un sistem de dozare adecvat, cum ar fi un pistol de dozare și un capac cu racord sau un capac dozator pentru turnare, combinat cu un tub de aspirație.

Pentru utilizarea cu un pistol de dozare: Desfiletați capacul din polipropilenă. Îndepărtați sigiliul protector de pe flacon. Înfiletați un capac cu racord pe flacon și asigurați-vă că este bine strâns. Atașați tubul de aspirație la capacul cu racord și conectați celălalt capăt la un pistol de dozare. Urmăriți instrucțiunile producătorului pistolului pentru ajustarea dozei și pentru utilizarea și întreținerea corespunzătoare a pistolului de dozare și a capacului cu racord. După utilizare, capacele cu racord trebuie îndepărtate și înlocuite cu capacul din polipropilenă în timpul depozitării.

Pentru utilizare cu un capac dozator pentru turnare și tubul de aspirație: Urmăriți instrucțiunile producătorului pentru ajustarea dozei și utilizarea și întreținerea corespunzătoare a capacului dozator pentru turnare și a tubului de aspirație.

Desfiletați capacul din polipropilenă. Îndepărtați sigiliul de protecție de pe flacon. Introduceți tubul de aspirație în partea inferioară a capacului dozator pentru turnare. Înfiletați capacul dozator pe partea superioară a flaconului. Strângeți ușor flaconul pentru a umple capacul dozator pentru turnare cu doza necesară, conform instrucțiunilor producătorului. Eliberați presiunea, iar excesul de lichid va reveni în flacon. Aplicați doza completă prin înclinare și turnarea de-a lungul liniei dorsale a animalului până când capacul dozator pentru turnare se golește. După utilizare, capacul dozator pentru turnare și tubul de aspirație trebuie îndepărtate și înlocuite cu capacul din polipropilenă în timpul depozitării.



10. Perioade de așteptare

Bovine:

Carne și organe: 15 zile.

Lapte: zero ore.

Oi:

Carne și organe: 2 zile.

Lapte: zero ore.

Capre:

Carne și organe: 1 zi.

Lapte: zero ore.

11. Precauții speciale pentru depozitare

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra în flaconul original pentru a feri de lumină.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții de temperatură speciale pentru depozitare.

Nu utilizați acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe flacon după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 1 an.

12. Precauții speciale pentru eliminare

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Acest produs medicinal veterinar nu trebuie să ajungă în cursurile de apă, deoarece eprinomectinul poate fi periculos pentru pești și alte organisme acvatice. A nu se contamina lacurile sau cursurile de apă cu produsul sau cu recipientele utilizate.

Utilizați sistemele de returnare a oricărui produs medicinal veterinar neutilizat sau a deșeurilor provenite din acesta, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile. Aceste măsuri ar trebui să contribuie la protecția mediului.

Solicitați medicului veterinar sau farmacistului informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare.

13. Clasificarea produselor medicinale veterinare

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile de ambalaj

Dimensiuni ambalaj:

Cutie de carton conținând un flacon de 250 ml cu un capac cu racord.

Cutie de carton conținând un flacon de 1 l cu un capac cu racord și cureaua pentru rucsac.

Cutie de carton conținând un flacon de 2,5 l cu un capac cu racord și cureaua pentru rucsac.

Cutie de carton conținând un flacon de 5 l cu un capac cu racord și cureaua pentru rucsac.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

15. Data ultimei revizuirii a prospectului

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind Produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Date de contact

Deținătorul autorizației de comercializare și date de contact pentru raportarea evenimentelor adverse suspectate:

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Anvers
Belgia
Tel +32 3 288 18 49

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Biovet JSC
39 Petar Rakov Str
4550 Peshtera
Bulgaria

17. Alte informații

Eprinomectinul este foarte toxic pentru fauna din balegar și pentru organismele acvatice, este persistent în soluri și se poate acumula în sedimente.

Riscul pentru ecosistemele acvatice și pentru fauna din balegar poate fi redus prin evitarea utilizării repetate a eprinomectinului (și a produselor din aceeași clasă de antihelmintice).

Pentru a reduce riscul asupra ecosistemelor acvatice, animalele tratate nu trebuie să aibă acces direct la cursuri de apă timp de două până la cinci săptămâni după tratament.