

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τις περιεκτικότητες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης, τον χρόνο αναμονής και τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών / Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική ή μορφή	Περιεκτικότητα	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής
Βέλγιο	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght, Dublin 24 Ιρλανδία	Selenate Long Acting 50 mg/ml, suspension injectable pour bovins	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Τσεχική Δημοκρατία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekční suspenze pro skot	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Γερμανία ¹	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selenate LA 5%	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Δανία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selongatum Long Acting, Suspension til injektion	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Εσθονία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selenate Long Acting, 50 mg/ml, süstesuspensioon veistele	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες

¹ Δεν χορηγήθηκε άδεια κυκλοφορίας

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών / Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής
Ισπανία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Dalmasel L.A. 50 mg/ml, suspensión inyectable para bovino	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Γαλλία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	SELENATE LA SUSPENSION INJECTABLE 50 MG/ML POUR BOVINS	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Ιρλανδία	Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo Ballinskelligs Killarney Co. Kerry Ιρλανδία	B.V.P. Barium Selenate Injection	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 mg Se/kg σωματικού βάρους αντιστοιχεί σε: Βοοειδή (ενήλικα ζώα): 6-10 ml Βοοειδή (νεαρά ζώα): 3-8 ml Μόσχοι: 1-2 ml	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Ιρλανδία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών / Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική ή μορφή	Περιεκτικότητα	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής
Λιθουανία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	SELENATE LONG ACTING 50 mg/ml injekcinė suspensija galvijams	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Λεττονία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selenate Long Acting 50 mg/ml suspensija injekcijām liellopiem	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Πολωνία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selenate Long Acting 50 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Ρουμανία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspensie injectabilă pentru bovine	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Σλοβακία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	SELENATE Long Acting 50 mg/ml injekčná suspenzia pre hovädzí dobytok	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών / Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Φαρμακοτεχνική μορφή	Περιεκτικότητα	Είδος ζώων	Οδός χορήγησης	Συνιστώμενη δόση	Χρόνος αναμονής
Σουηδία	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selongatum vet. 50 mg/ml injektionsvätska, suspension för nötkreatur	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες
Ηνωμένο Βασίλειο	Cross Vetpharm Group Limited Broomhill Road Tallaght Dublin 24 Ιρλανδία	Selenate Long Acting 50 mg/ml Suspension for Injection for Cattle	Barium selenate	Ενέσιμο εναιώρημα	50 mg/ml	Βοοειδή	Υποδόρια ένεση	1 ml ανά 50 kg σωματικού βάρους	Κρέας και εντόσθια: 31 ημέρες Γάλα: Μηδέν ημέρες

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και για την αναστολή των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των ενέσιμων σκευασμάτων μακράς δράσης τα οποία περιέχουν σεληνικό βάριο και προορίζονται για όλα τα ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων (βλ. παράρτημα I)

1. Εισαγωγή

Το σεληνικό βάριο χρησιμοποιείται σε ενέσιμα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα βραδείας αποδέσμευσης για θεραπευτική και προφυλακτική χρήση κατά της πενίας σεληνίου στα βοοειδή και στα πρόβατα. Χορηγείται με υποδόρια ένεση σε δόση 1 mg σεληνίου/kg σωματικού βάρους.

Το σεληνίο είναι ένα μικροθρεπτικό συστατικό, βασικό τόσο για τα ζώα όσο και για τους ανθρώπους, το οποίο όμως μπορεί, εάν καταναλωθεί σε υπερβολικές ποσότητες, να είναι άκρως τοξικό, καθώς το περιθώριο ασφάλειας μεταξύ θεραπευτικής και τοξικής δόσης είναι πολύ στενό.

Στις 14 Σεπτεμβρίου 2011, η Ομοσπονδιακή Υπηρεσία Προστασίας των Καταναλωτών και Ασφάλειας των Τροφίμων της Γερμανίας κοινοποίησε την κίνηση διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, η οποία αφορούσε όλα τα ενέσιμα σκευάσματα μακράς δράσης που περιέχουν σεληνικό βάριο και προορίζονται για όλα τα ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων. Η Γερμανία παρέπεμψε το ζήτημα στη CVMP λόγω σοβαρών ανησυχιών για την ανθρώπινη υγεία που εγείρει η έκθεση σε κατάλοιπα, στο σημείο της ένεσης, από τη χρήση ενέσιμων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων μακράς δράσης τα οποία περιέχουν σεληνικό βάριο.

Η διαδικασία παραπομπής κινήθηκε στις 15 Σεπτεμβρίου 2011. Στο πλαίσιο της διαδικασίας εξετάστηκαν τρία κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία διαθέτουν 18 άδειες κυκλοφορίας εγκεκριμένες σε εθνικό επίπεδο ή για τα οποία οι διαδικασίες αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας βρίσκονται σε εξέλιξη. Η αποκεντρωμένη διαδικασία ολοκληρώθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής, οι δε εθνικές άδειες κυκλοφορίας χορηγήθηκαν στα κράτη μέλη εκτός της Γερμανίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής οι άδειες κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος για χρήση σε πρόβατα ανακλήθηκαν εθελοντικά από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Ως εκ τούτου, το συγκεκριμένο προϊόν αποκλείστηκε από τη διαδικασία παραπομπής, ωστόσο τα δεδομένα που υποβλήθηκαν στη CVMP σχετικά με αυτό λήφθηκαν υπόψη στο πλαίσιο της παρούσας αξιολόγησης. Επομένως, με βάση τα στοιχεία που έλαβε υπόψη η CVMP, δεν υπάρχουν επί του παρόντος εγκεκριμένα ενέσιμα προϊόντα μακράς δράσης που περιέχουν σεληνικό βάριο για χρήση σε πρόβατα (είδος-στόχος).

Ο πλήρης κατάλογος όλων των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που συμπεριλήφθηκαν στη συγκεκριμένη διαδικασία παραπομπής περιλαμβάνεται στο παράρτημα I ανωτέρω.

2. Συζήτηση

Τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν αντικείμενο της παραπομπής χορηγούνται με εφάπαξ υποδόρια ένεση και περιέχουν 177,48 mg σεληνικού βαρίου/ml ενέσιμου εναιωρήματος, τα οποία αντιστοιχούν σε 50 mg σεληνίου. Τα βοοειδή λαμβάνουν δόση 1 mg σεληνίου/kg σωματικού βάρους, η οποία στους μόσχους αντιστοιχεί σε δόσεις των 2 ml (ήτοι 355 mg σεληνικού βαρίου που αντιστοιχούν σε 100 mg σεληνίου), στα δε ενήλικα βοοειδή σε δόσεις έως και 10 ml (ήτοι 1.775 mg σεληνικού βαρίου που αντιστοιχούν σε 500 mg σεληνίου).

Γενικές πληροφορίες (κατάσταση ΑΟΚ)

Το 1999, η Επιτροπή Φαρμάκων για Κτηνιατρική Χρήση (CVMP) αξιολόγησε το σεληνικό βάριο, στο πλαίσιο αίτησης για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων (ΑΟΚ) δυνάμει του κανονισμού (ΕΟΚ)

αριθ. 2377/90. Το 2000, κατόπιν σύστασης της CVMP, το σεληνικό βάριο συμπεριλήφθηκε αρχικά στο Παράρτημα II του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 για τα βοοειδή και τις αίγες και, μεταγενέστερα, κατόπιν της εφαρμογής του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 ο οποίος αντικατέστησε τον κανονισμό 2377/90, συμπεριλήφθηκε στον πίνακα 1 του Παραρτήματος του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 37/2010 για τα βοοειδή και τις αίγες, χωρίς να απαιτείται ανώτατο όριο καταλοίπων. Η αξιολόγηση αυτή βασίστηκε αφενός στην εκτίμηση της ανώτατης ανεκτής ημερήσιας πρόσληψης στους ανθρώπους των 0,6 mg σεληνίου/άτομο/ημέρα (10 µg/kg σωματικού βάρους) και, αφετέρου, στην παραδοχή ότι η βιοδιαθεσιμότητα του σεληνικού βαρίου από το στόμα είναι πολύ χαμηλή (αν και δεν πραγματοποιήθηκε ποσοτική εκτίμηση). Από τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα κατάλοιπα δεν προέκυψε καμία μείωση των καταλοίπων του σεληνικού βαρίου στο σημείο της ένεσης. Παρόλα αυτά, στη συνοπτική έκθεση για τα ΑΟΚ επισημάνθηκε ότι πρέπει να ληφθούν μέτρα για την αποφυγή της κατανάλωσης ιστών από το σημείο της ένεσης.

Η Επιστημονική Επιτροπή για τα Τρόφιμα (SCF) μείωσε το ανώτατο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης σεληνίου στην ΕΕ (το 2000) στα 0,3 mg/άτομο/ημέρα (5 µg/kg σωματικού βάρους). Το όριο αυτό έγινε δεκτό το 2006 από την επιστημονική ομάδα της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) για τα διαιτητικά προϊόντα, τη διατροφή και τις αλλεργίες (NDA). Επιπλέον, η βάση δεδομένων για την αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας του σεληνίου που περιέχει το από του στόματος χορηγούμενο σεληνικό βάριο και των πιθανών οδών πρόσληψης και τοξικότητας μετά την κατάποση εμπλουτίστηκε με πρόσθετα δεδομένα σχετικά με την οξεία τοξικότητα του σεληνίου, ιδίως στους ανθρώπους.

Δεδομένα σχετικά με τα κατάλοιπα

Μετά την ένεση σεληνικού βαρίου, τα κατάλοιπα σεληνίου σε ιστούς πέραν του σημείου της ένεσης είναι χαμηλά, μη ανιχνεύσιμα ή τουλάχιστον κατά πολύ χαμηλότερα από τα τοξικολογικά επίπεδα που προκαλούν ανησυχία. Ωστόσο, σε ό,τι αφορά το σημείο της ένεσης, από όλες τις μελέτες μείωσης καταλοίπων προέκυψε επανειλημμένως ότι, μετά τη θεραπεία με συνιστώμενες δόσεις, το σεληνικό βάριο παραμένει στο σημείο της ένεσης για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς ουσιαστικά να μειώνονται τα κατάλοιπα στο σημείο αυτό. Τα κατάλοιπα που ανακτήθηκαν από το σημείο της ένεσης στα βοοειδή αντιστοιχούσαν, 30 έως 119 ημέρες μετά την ένεση, στο 77% έως 99% των ενιόμενων δόσεων.

Σε μια άλλη μελέτη καταλοίπων χρησιμοποιήθηκε προϊόν με χρωστική ύλη ειδικά για τη σήμανση του σημείου της ένεσης. Οι τιμές των καταλοίπων στο σημείο της ένεσης παρουσιάζουν ωστόσο μεγάλες διακυμάνσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι η δειγματοληψία δεν μπόρεσε να προσδιορίσει με ακρίβεια και συνέπεια το πραγματικό σημείο ένεσης. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι ακόμη και έναν χρόνο μετά τη θεραπεία, οι ποσότητες σεληνίου που βρέθηκαν στο σημείο της ένεσης ήταν μεγάλες (έως και 53,229 mg/kg).

Παρά το χαμηλό ρυθμό μείωσης των καταλοίπων, για τα εν λόγω κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα έχει ορισθεί χρόνος αναμονής 31 ημερών για το κρέας και τα εντόσθια βοοειδών (βλ. παράρτημα Ι). Η επιστημονική συλλογιστική για τον συγκεκριμένο χρόνο αναμονής δεν είναι γνωστή, καθώς δεν υποβλήθηκαν συγκεκριμένα δεδομένα μείωσης καταλοίπων για τα προαναφερθέντα προϊόντα στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής.

Τοξικότητα

Σχετικά με τη χρόνια τοξικότητα δεν υπάρχει καθορισμένη αποδεκτή ημερήσια δόση για το σεληνικό βάριο, αλλά δύο διαφορετικά ανώτατα ανεκτά επίπεδα πρόσληψης σεληνίου. Στη συνοπτική έκθεση για τα ΑΟΚ της CVMP η τιμή των 0,6 mg σεληνίου/άτομο/ημέρα κρίθηκε κατάλληλη τη δεδομένη στιγμή. Στη συνέχεια, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) όρισε το ανώτατο ανεκτό επίπεδο σεληνίου/άτομο/ημέρα στα 0,3 mg βάσει του επιπέδου των 850 µg/ημέρα όπου δεν παρατηρείται καμία επίδραση (NOEL) κλινικής σεληνίωσης σε μελέτη σε ανθρώπους.

Σε ό,τι αφορά την οξεία τοξικότητα αναφέρονται μελέτες μέτρησης των τιμών LD₅₀. Κατ' αρχήν, η LD₅₀ δεν είναι αποδεκτή ως τελικό σημείο με βάση το οποίο μπορούν να πραγματοποιηθούν υπολογισμοί για την εκτίμηση της τοξικότητας στο πλαίσιο της αξιολόγησης του κινδύνου για τους καταναλωτές, αναγνωρίζοντας ότι η LD₅₀ είναι ένα πολύ αυστηρό τελικό σημείο (όπου τα μισά από τα υπό μελέτη ζώα πεθαίνουν). Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια των καταναλωτών, οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμα και οι ήπιες, θεωρούνται συναφείς και, ως εκ τούτου, η δόση αναφοράς διαμορφώνεται στο επίπεδο δόσης όπου δεν αναμένεται καμία ανεπιθύμητη ενέργεια (NO(A)EL). Για την περίπτωση όμως αυτή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα οξείας τοξικότητας με βάση οξεία τελικά σημεία μεγαλύτερης ευαισθησίας. Οι τιμές LD₅₀ για τα σεληνικά και τα σεληνιώδη άλατα στους αρουραίους και στους ποντικούς κυμαίνονται συνήθως από 1 mg/kg σωματικού βάρους έως και 10 mg/kg σωματικού βάρους περίπου. Επίσης, τα δεδομένα για τους ανθρώπους παρέχουν στοιχεία σοβαρών οξέων επιδράσεων του σεληνίου σε επίπεδα δόσεων από το στόμα που κυμαίνονται από 5 mg έως 22,3 mg σεληνίου/kg (ως σεληνιώδες νάτριο ή σεληνικό νάτριο), με ενίοτε θανατηφόρα έκβαση.

Διά του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του σεληνίου από το σεληνικό βάριο

Υποβλήθηκαν δεδομένα για την εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας του σεληνίου από το στόμα μετά την κατανάλωση καταλοίπων σεληνικού βαρίου. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα κατά την αξιολόγηση των ΑΟΚ θεωρήθηκε ότι το διαθέσιμο κλάσμα θα ήταν πολύ μικρό. Υποβλήθηκαν δεδομένα στη CVMP από μια μελέτη προσομοίωσης των συνθηκών στην ανθρώπινη γαστρεντερική οδό *in vitro*. Η εν λόγω μελέτη υποδεικνύει τη βιοδιαθεσιμότητα του 5% έως 10% τουλάχιστον του σεληνίου που προσλαμβάνεται από το σεληνικό βάριο μέσω κανονικού διατροφικού υποστρώματος. Οι αριθμοί αυτοί είναι κατά πολύ υψηλότεροι από αυτούς που είχαν ληφθεί υπόψη κατά τη λήψη της απόφασης σχετικά με τα ΑΟΚ.

Τα ευρήματα της μελέτης *in vitro* υποστηρίζονται από θεωρητικά συμπεράσματα βάσει των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του σεληνικού βαρίου, τα οποία υποδεικνύουν ότι θα μπορούσε να υπάρχει βιοδιαθεσιμότητα σημαντικής ποσότητας σεληνίου από σεληνικό βάριο που χορηγείται από το στόμα. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη καταλοίπων σεληνικού βαρίου από το σημείο την ένεσης αντιστοιχεί, με απλή θεωρητική εκτίμηση βάσει της σταθεράς διαλυτότητας του προϊόντος, σε έκθεση βιοδιαθεσιμότητας της τάξης των περίπου 15 mg σεληνίου (ήτοι 3% της δόσης του σεληνίου στο σημείο της ένεσης) ανά λίτρο νερού στην εντερική οδό. Στη συγκεκριμένη εκτίμηση του κατώτατου ορίου δεν ελήφθη υπόψη ότι υπό συνθήκες όξινου pH (γαστρικά οξέα) και παρουσίαθειικών ιόντων (μέση πρόσληψη μέσω της τροφής της τάξης των 500 mg/άτομο/ημέρα, (WHO, 2004))² η διαλυτότητα ενδέχεται να αυξάνεται σημαντικά.

Η ένδειξη σημαντικής βιοδιαθεσιμότητας από το στόμα υποστηρίχθηκε επίσης από μια μελέτη σε πρόβατα *in vivo* (Archer and Judson, 1994)³. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι το σεληνικό βάριο που ελήφθη από το στόμα (σε δόσεις 100 mg ή 250 mg ανά ζώο, παρόμοιες με αυτές που υπήρχαν στα σημεία της ένεσης) απορροφήθηκε/ήταν βιοδιαθέσιμο στη γαστρεντερική οδό. Ωστόσο, ο σχεδιασμός της εν λόγω μελέτης δεν επιτρέπει τον υπολογισμό του κλάσματος βιοδιαθέσιμου σεληνίου και, συνεπώς, τα εν λόγω δεδομένα είναι μόνο υποστηρικτικά.

Χαρακτηρισμός κινδύνου

Οι συγκρίσεις των εκτιμώμενων βιοδιαθέσιμων δόσεων σεληνίου μετά την κατανάλωση ιστών από το σημείο της ένεσης δείχνουν ότι οι ποσότητες σεληνίου υπερβαίνουν κατά πολύ τις τιμές τοξικολογικού κατωφλίου. Λαμβάνοντας υπόψη το ανώτατο ανεκτό επίπεδο των 0,3 mg σεληνίου/άτομο/ημέρα που ορίστηκε από την EFSA, εξάγεται το συμπέρασμα ότι το βιοδιαθέσιμο κλάσμα του 5% (25 mg) ενός

² WHO (2004): Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality WHO/SDE/WSH/03.04/114

³ Archer, JA and Judson, GJ (1994): Availability of Barium Selenate administered orally to sheep. Proc. Aust. Soc. Anim. Prod. 20, 441.

σημείου ένεσης θα υπερβαίνει την τιμή αναφοράς περισσότερο από 80 φορές. Θεωρώντας ότι η χαμηλότερη LD₅₀ είναι μικρότερη από το δεκαπλάσιο της πιθανής έκθεσης των καταναλωτών, είναι προφανές ότι ένα κλάσμα από το σημείο της ένεσης ενδέχεται να προκαλέσει τοξικότητα εφόσον καταναλωθεί.

Μέτρα διαχείρισης κινδύνου

Επί του παρόντος δεν έχουν ληφθεί επαρκή μέτρα περιορισμού του κινδύνου ώστε να αποτρέπεται η είσοδος καταλοίπων από το σημείο της ένεσης στην τροφική αλυσίδα.

Ο χρόνος αναμονής των 31 ημερών δεν διασφαλίζει μείωση των καταλοίπων από το σημείο της ένεσης σε ασφαλή επίπεδα, καθώς τα κατάλοιπα σεληνικού βαρίου παραμένουν στο σημείο της ένεσης για μεγάλο χρονικό διάστημα και, εφόσον καταναλωθούν, παρέχουν βιοδιαθέσιμο σελήνιο από το στόμα. Επί του παρόντος, δεν είναι δυνατός ο καθορισμός κατάλληλων χρόνων αναμονής για τα συγκεκριμένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα μη σημασμένα σημεία της ένεσης δεν μπορούν να εντοπιστούν με ευκολία σε όλα τα ζώα, ιδίως δε μετά την πάροδο μεγάλου χρονικού διαστήματος μεταξύ της χορήγησης της ένεσης και της σφαγής. Καθόσον τα σημεία της ένεσης δεν είναι ορατά, τα επίπεδα καταλοίπων εξακολουθούν να είναι επικίνδυνα για κατανάλωση από τον άνθρωπο. Επιπλέον, τα δεδομένα μείωσης καταλοίπων που προέκυψαν από προϊόν με χρωστική ύλη για τη σήμανση του σημείου της ένεσης (οξειδίο του σιδήρου), καταδεικνύουν ότι τα σημεία της ένεσης δεν μπορούν να εντοπιστούν με ευκολία σε όλα τα ζώα και δεν μπορούν να αφαιρεθούν πλήρως.

Συνεπώς, η αφαίρεση των σημείων της ένεσης στα σφαγεία δεν θεωρείται επαρκές μέτρο διαχείρισης του κινδύνου, διότι δεν αποτρέπει με αξιόπιστο τρόπο την κατανάλωση ιστών από το σημείο της ένεσης.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Το σεληνικό βάριο διαδραματίζει καίριο ρόλο στη θεραπεία και στην πρόληψη της τροφικής μυϊκής δυστροφίας (νόσος των λευκών μυών), της έκπτωσης της αναπαραγωγικής λειτουργίας και της καθυστέρησης της ανάπτυξης λόγω πενίας σεληνίου.

Μεταξύ των διαθέσιμων προϊόντων, τα ενέσιμα σκευάσματα μακράς δράσης αποτελούν μια πρόσφορη εναλλακτική επιλογή, υπάρχουν ωστόσο και άλλες, όπως:

- οι ενέσεις που περιέχουν σεληνιώδες νάτριο ή κάλιο και είναι εγκεκριμένες για χρήση σε ίππους, βοοειδή, πρόβατα και χοίρους
- μακράς δράσης ιατροτεχνολογικά προϊόντα στη μεγάλη κοιλία που περιέχουν σεληνικό νάτριο και είναι εγκεκριμένα μόνο για βοοειδή⁴;
- συμπληρώματα διατροφής.

Λόγω των σκευασμάτων στα οποία διατίθενται, τα εναλλακτικά αυτά προϊόντα για τη θεραπεία και την πρόληψη των παθήσεων που συνδέονται με την πενία σεληνίου είναι λιγότερο εύχρηστα σε ορισμένες περιπτώσεις που χρήζουν θεραπείας. Ως εκ τούτου, από κτηνοτροφικής πλευράς, η μη διάθεση των ενέσιμων προϊόντων μακράς δράσης που περιέχουν σεληνικό βάριο θεωρείται μειονέκτημα.

Παρόλα αυτά, οι διαθέσιμες πληροφορίες υποδεικνύουν ότι η χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σεληνικό βάριο και χορηγούνται υποδοριώς θέτει σε σοβαρό κίνδυνο την ανθρώπινη υγεία, λόγω της παραμονής καταλοίπων σεληνίου στο σημείο της ένεσης. Για τους λόγους που εκτίθενται ανωτέρω, τα μέτρα περιορισμού του κινδύνου που εφαρμόζονται επί του παρόντος δεν είναι κατάλληλα για την αποτροπή του κινδύνου έκθεσης των καταναλωτών.

⁴ Τα προϊόντα περιέχουν επίσης κοβάλτιο και χαλκό

Στην ΕΕ, δεν επιτρέπεται η παρουσία επιβλαβών καταλοίπων σε τρόφιμα σε συγκεντρώσεις πάνω από το επίπεδο που κρίνεται ασφαλές. Τα μέτρα περιορισμού του κινδύνου που εφαρμόζονται επί του παρόντος δεν είναι κατάλληλα για την εγγύηση της ασφάλειας των καταναλωτών τροφίμων τα οποία προέρχονται από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενέσιμα προϊόντα μακράς δράσης και περιέχουν σεληνικό βάριο.

Σταθμίζοντας το όφελος για την υγεία του ζώου από την πρόληψη και θεραπεία της πενίας σεληνίου έναντι του κινδύνου για τη δημόσια υγεία από τα κατάλοιπα στα τρόφιμα, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα ενέσιμα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης που περιέχουν σεληνικό βάριο κρίνεται αρνητική.

Συνεπώς, η CVMP εισηγήθηκε την αναστολή των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας για όλα τα ενέσιμα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα μακράς δράσης που περιέχουν σεληνικό βάριο έως ότου υποβληθούν δεδομένα για την εγγύηση της ασφάλειας των καταναλωτών μετά τη χρήση των εν λόγω προϊόντων.

4. Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση της γνώμης της CVMP στις 10 Απριλίου 2013 σχετικά με την παρούσα διαδικασία παραπομπής, η Cross Vetpharm Group Limited και η Tairgi Tread-Lia Baile na Sceilge Teo (Ballinskelligs Veterinary Products – BVP) ζήτησαν επανεξέταση της συγκεκριμένης γνώμης. Οι αναλυτικοί λόγοι για την επανεξέταση υποβλήθηκαν στις 10 Ιουνίου 2013.

Οι λόγοι για την επανεξέταση της γνώμης της CVMP της 10ης Απριλίου 2013 επικεντρώθηκαν στα ακόλουθα επιχειρήματα:

- η εγκυρότητα του συμπεράσματος ότι, βάσει της μελέτης βιοδιαθεσιμότητας *in vitro*, τα βιοδιαθέσιμα κατάλοιπα του σεληνικού βαρίου αντιστοιχούν σε 5-10% των συνολικών καταλοίπων (το οποίο είναι το ανώτατο όριο για τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις) είναι αμφίβολη·
- η κατανάλωση των σημείων της ένεσης σεληνικού βαρίου είναι σπάνια, γεγονός το οποίο συνεπάγεται ότι η αξιολόγηση των ανησυχιών για την υγεία των καταναλωτών βάσει της αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης ως τιμής κατάλληλης για την προστασία της υγείας είναι αμφίβολης αξιοπιστίας. Αντ' αυτής, προτιμότερη τιμή θα ήταν η μέση υπολογισθείσα θανατηφόρα δόση LD₅₀·
- η υποδόρια χορήγηση των ενέσεων περιορίζει τους κινδύνους και το ενδεχόμενο τυχαίας ενδομυϊκής ένεσης είναι πολύ απίθανο·
- τα συμπεράσματα της μελέτης των Archer and Judson (1994)³ σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα στα πρόβατα δεν μπορούν να παρεκταθούν άμεσα στους ανθρώπους·
- οι κίνδυνοι θα μπορούσαν να περιοριστούν περαιτέρω μέσω διαίρεσης της δόσης σε δύο ενέσεις χορηγούμενες εκατέρωθεν του λαιμού. Στην πράξη, οι κίνδυνοι θα περιορίζονται καθώς οι επίσημοι κτηνίατροι των σφαγείων θα εντοπίζουν τα σημάδια από τις ενέσεις του σεληνικού βαρίου και θα μεριμνούν για την απόρριψη των αντίστοιχων τμημάτων των ιστών·
- αναμένεται ότι τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης θα εντοπίζουν τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες προκαλούνται από την κατανάλωση κρέατος που περιέχει κατάλοιπα σεληνικού βαρίου. Το γεγονός ότι δεν έχουν εντοπιστεί τέτοια συμβάματα οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα σημεία της ένεσης σεληνικού βαρίου δεν απειλούν την ασφάλεια των καταναλωτών.

Συμπέρασμα της CVMP μετά την επανεξέταση

Η CVMP αξιολόγησε τους αναλυτικούς λόγους επανεξέτασης. Στη συνέχεια συνοψίζονται τα συμπεράσματά της για κάθε ένα από τα παραπάνω επιχειρήματα:

- αν και εκφράστηκαν ανησυχίες σε ό,τι αφορά τη μελέτη βιοδιαθεσιμότητας *in vitro*, η CVMP αποδέχθηκε το γενικό συμπέρασμα της μελέτης και στους υπολογισμούς της για τα βιοδιαθέσιμα κατάλοιπα χρησιμοποίησε το ποσοστό του 5%. Παρόλα αυτά, η CVMP επεσήμανε ότι τα συμπεράσματα που εξάγονται βάσει αυτής της τιμής πρέπει να γίνονται δεκτά με επιφύλαξη, καθώς δεν είναι βέβαιο ότι η βιοδιαθεσιμότητα *in vivo* μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια βάσει της υπολογισθείσας βιοδιαθεσιμότητας.
- η CVMP αναγνώρισε ότι η πιθανότητα κατανάλωσης των σημείων της ένεσης σεληνικού βαρίου είναι σπάνια. Σύμφωνα, ωστόσο, με την κατευθυντήρια γραμμή της CVMP σχετικά με τα κατάλοιπα στο σημείο της ένεσης (EMEA/CVMP/542/03)⁵, για ουσίες για τις οποίες δεν έχει καθοριστεί ΑΟΚ στους μύς, η τιμή αναφοράς στην οποία βασίζεται ο υπολογισμός των καταλοίπων στο σημείο της ένεσης είναι συνήθως η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη. Επιπλέον, ενώ η αποδεκτή ημερήσια πρόσληψη βασίζεται στην επαναλαμβανόμενη έκθεση, η εναλλακτική τιμή κατωφλίου που προτείνεται από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (η LD₅₀) δεν είναι πρόσφορη καθώς αντιστοιχεί στην τιμή στην οποία αναμένεται 50% θνησιμότητα. Κάθε τιμή αναφοράς για την προστασία της υγείας πρέπει να αντικατοπτρίζει μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- η CVMP επεσήμανε ότι η κατευθυντήρια γραμμή για τα κατάλοιπα στο σημείο της ένεσης ισχύει ανεξαρτήτως του εάν η ένεση χορηγείται υποδορίως ή ενδομυϊκά.
- η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μελέτη των Archer and Judson (1994)³ δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της βιοδιαθεσιμότητας. Το μόνο στοιχείο που μπορεί να ληφθεί υπόψη είναι ότι τα δεδομένα της εν λόγω μελέτης δεν έρχονται σε αντίφαση με τα δεδομένα *in vitro*. Ως εκ τούτου, οι τιμές βιοδιαθεσιμότητας της τάξης του 5% εξακολουθούν να θεωρούνται κατάλληλες για τους υπολογισμούς των καταλοίπων.
- όσον αφορά τη δυνατότητα διαίρεσης της δόσης σε δύο ενέσεις χορηγούμενες εκατέρωθεν του λαιμού, η CVMP έκρινε ότι, τα ζητήματα που σχετίζονται με τα ασφαλή επίπεδα των βιοδιαθέσιμων καταλοίπων σεληνίου δεν μπορούν να διευθετηθούν μέσω της διαίρεσης της δόσης σε δύο ενέσεις. Για να διασφαλιστεί ότι τα επίπεδα σεληνίου σε ένα σημείο ένεσης δεν υπερβαίνουν το εκτιμώμενο επίπεδο ασφάλειας του 0,3 mg/άτομο/ημέρα, ο μέγιστος αποδεκτός όγκος για τα ενήλικα βοοειδή είναι 0,12 ml και, άρα, για μια πλήρη δόση θα απαιτούνταν περισσότερες από 80 ενέσεις. Σε ό,τι αφορά το επιχείρημα ότι τα σημεία της ένεσης σεληνικού βαρίου μπορούν να αφαιρούνται και να απορρίπτονται στα σφαγεία, η CVMP εξέφρασε την άποψη ότι κάτι τέτοιο θα ήταν εφικτό εφόσον τα σημεία της ένεσης ήταν ευδιάκριτα, δηλαδή εάν αφαιρούνταν εγκαίρως. Ωστόσο, τα σημεία της ένεσης δεν είναι δυνατόν να εντοπιστούν μήνες ή πιθανόν και χρόνια μετά τη χορήγηση. Συνεπώς, η αφαίρεση του σημείου της ένεσης δεν θεωρείται ότι αποτελεί ένα πλήρως αποτελεσματικό μέτρο περιορισμού του κινδύνου.
- η CVMP αναγνώρισε ότι, θεωρητικά, τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνωσης εντοπίζουν άκρως σοβαρές περιπτώσεις δηλητηρίασης από τη χρήση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία περιέχουν σεληνικό βάριο. Παρόλα αυτά, στο πλαίσιο της αξιολόγησης των ανησυχιών ως προς την ασφάλεια των καταναλωτών πρέπει να εξετάζονται όλες ανεξαιρέτως οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (όχι μόνο οι πιο σοβαρές), γεγονός το οποίο είναι όμως απίθανο να συμβεί καθώς τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνωσης δεν μπορούν να τις εντοπίσουν σε όλο το φάσμα τους. Όπως στη συγκεκριμένη περίπτωση, έτσι και γενικότερα, η απουσία δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνωσης δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως τεκμήριο απουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών σε καταναλωτές.

Μετά την εξέταση του συνόλου της τεκμηρίωσης που υποβλήθηκε από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας, η CVMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν επαρκείς επιστημονικοί λόγοι για την

⁵ CVMP guideline on injection site residues (EMEA/CVMP/542/03) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004429.pdf

τροποποίηση των γενικών πορισμάτων που διατύπωσε στις 10 Απριλίου 2013, σύμφωνα με τα οποία η σχέση οφέλους-κινδύνου των επίμαχων προϊόντων είναι αρνητική και αυτά τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να θέσουν σε σοβαρό κίνδυνο την ανθρώπινη υγεία, λόγω της παραμονής καταλοίπων σεληνίου στο σημείο της ένεσης.

Βάσει του μειωμένου ανώτατου ανεκτού ορίου (0,3 mg/άτομο/ημέρα) πρόσληψης σεληνίου, των νέων πληροφοριών σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα των καταλοίπων και των πρόσθετων δεδομένων σχετικά με την τοξικότητα στους ανθρώπους, συνιστάται επανεξέταση της γνωμοδότησης για το ΑΟΚ του σεληνικού βαρίου προκειμένου να προστατευθεί η υγεία του ανθρώπου, σύμφωνα με το άρθρο 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6ης Μαΐου 2009.

Λόγοι για την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και για την αναστολή των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- η CVMP διαπίστωσε ότι όλες οι μελέτες μείωσης καταλοίπων κατέδειξαν συστηματικά ότι, κατόπιν θεραπείας με συνιστώμενες δόσεις, το σεληνικό βάριο παραμένει στο σημείο της ένεσης για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς ουσιαστικά να μειώνονται τα κατάλοιπα στο σημείο αυτό, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή συγκέντρωση σεληνικού βαρίου στο σημείο της ένεσης·
- η CVMP έλαβε υπόψη ότι σύμφωνα με τις νέες πληροφορίες από τη μελέτη προσομοίωσης των συνθηκών στην ανθρώπινη γαστρεντερική οδό *in vitro* προέκυψε βιοδιαθεσιμότητα της τάξης τουλάχιστον του 5% του σεληνίου που προσλαμβάνεται από το σεληνικό βάριο μέσω κανονικού διατροφικού υποστρώματος·
- η CVMP έκρινε ότι επί του παρόντος δεν εφαρμόζονται μέτρα διαχείρισης κινδύνου για την αποφυγή των καταλοίπων στο σημείο της ένεσης και ότι, λόγω της έλλειψης πληροφοριών και επαρκών δεδομένων αξιολόγησης, από την παρούσα διαδικασία δεν προέκυψαν στοιχεία που να υποδεικνύουν την εφαρμογή τέτοιου είδους μέτρων·
- η CVMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου όλων των ενέσιμων σκευασμάτων μακράς δράσης που περιέχουν σεληνικό βάριο και προορίζονται για όλα τα ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων είναι αρνητική διότι τα προϊόντα μπορούν να θέσουν σε σοβαρό κίνδυνο την ανθρώπινη υγεία,

η CVMP εισηγήθηκε την άρνηση χορήγησης αδειών κυκλοφορίας και την αναστολή των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας των ενέσιμων σκευασμάτων μακράς δράσης που περιέχουν σεληνικό βάριο και προορίζονται για όλα τα ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων (βλ. Παράρτημα Ι).

Ο όρος για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας περιγράφεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Παράρτημα ΙΙΙ

Όρος για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, καλούνται να διασφαλίσουν ότι οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας πληρούν τον ακόλουθο όρο:

Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας οφείλουν να παράσχουν δεδομένα και να προτείνουν μέτρα που εγγυώνται την ασφάλεια των καταναλωτών μετά τη χρήση των προϊόντων, και ειδικότερα:

1. Πρέπει να προτείνουν κατάλληλα μέτρα περιορισμού του κινδύνου τα οποία να τεκμηριώνονται με κατάλληλα επιστημονικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι δεν εισέρχονται στην τροφική αλυσίδα κατάλοιπα σεληνίου από βρώσιμους ιστούς ζώων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, περιλαμβανομένου του σημείου της ένεσης, σε συγκέντρωση η οποία υπερβαίνει την ανώτατη ανεκτή πρόσληψη των 0,3 mg/άτομο/ημέρα.

Επισημαίνεται ότι εάν προταθεί η χρώση των σημείων ένεσης με χρωστική ύλη, πρέπει να υποβληθούν κατάλληλα δεδομένα τα οποία να επιβεβαιώνουν ότι η χρωστική παραμένει ορατή στο σημείο της ένεσης για εύλογο χρονικό διάστημα. Κάτι τέτοιο προϋποθέτει ότι χρωστική έχει ως προς την κατανομή της και ως προς τον χρόνο παραμονής της την ίδια συμπεριφορά με το σεληνικό βάριο. Όπως υπέδειξαν προηγούμενες μελέτες, το σεληνικό βάριο παραμένει στο σημείο της ένεσης για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η καταλληλότητα του χρονικού διαστήματος που πρέπει να παρέρχεται πρέπει να αιτιολογείται και να παρέχονται συμβουλές σχετικά με τον προσδιορισμό και την απομάκρυνση της μολυσμένης περιοχής του σημείου της ένεσης.