

## **ANNESS I**

**PAJJIŻ, ISEM IVVINTAT TAL-PRODOTT, SUSTANZA ATTIVA, NUMRU TAL-AWTRORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ, DETENTUR TAL-AWTRORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ IKKONĊERNAT MILL-PROCEDURA**

Pajjiz	Isem ivvintat tal-prodott	Sustanza attiva	Numru ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
AT	Rompun	Xylazine	14840	Bayer Austria GmbH
AT	Chanazine 2%	Xylazine	8-00448	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd, Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRELAND
AT	Domosedan	Detomidine	8-00128	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, THE NETHERLANDS
AT	Domitor	Medetomidine	8-00144	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, THE NETHERLANDS
BE	Rompun 2%	Xylazine hydrochloride	0187IS0155F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIUM
BE	Rompun Droge Stof	Xylazine hydrochloride	0187IS0120F012	BAYER N.V., Louizalaan 143, 1050 Brussel, BELGIUM
BE	Domosedan 10mg/ml	Detomidine hydrochloride	0419IS0001F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIUM
BE	Domitor 1mg/ml	Medetomidine hydrochloride	0419IS0003F012	PFIZER ANIMAL HEALTH S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neuve, BELGIUM
BE	Sedivet 10mg/ml	Romifidine hydrochloride	0205IS0127F012	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V, Vesalius Science Park, Avenue, Ariane, 16, 1200 Bruxelles, BELGIUM
CY	Sedivet 1% Solution for injection 10mg/ml	Romifidine	CY004V-E	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
CZ	Domitor	Medetomidine hydrochloride	96/731/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIUM
CZ	Xylazine 2% Alfasan	Xylazine hydrochloride	96/025/00-C	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., P.O. BOX 78, 3440 AB Woerden, THE NETHERLANDS
CZ	Sedivet 1%	Romifidine hydrochloride	96/039/01-C	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY
CZ	Domosedan inj.	Detomidine hydrochloride	96/730/96-C	Pfizer Animal Health S.A., Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve, BELGIUM
DE	Sedivet	Romifidine hydrochloride	23715.00.00	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANY
DE	Rompun TS	Xylazine hydrochloride	6293723.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, GERMANY
DE	Rompun 2%	Xylazine hydrochloride	6293841.00.00	Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, GERMANY
DE	Domosedan	Detomidine hydrochloride	15912.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, GERMANY

Pajjiz	Isem ivvintat tal-prodott	Sustanza attiva	Numru ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
DE	Domitor	Medetomidine hydrochloride	32457.00.00	Pfizer GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, GERMANY
DE	Xylazin 2%	Xylazine hydrochloride	6324464.00.00	CEVA TIERGESUNDHEIT GmbH, Kanzlerstr. 4, 40472 Düsseldorf, GERMANY
DK	Sedivet Vet.	Romifidine	14896	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANY
DK	Rompun Vet.	Xylazine	05669	Bayer A/S , Bayer HealthCare
ES	Rompun	Xylazine	7532 A	Química Farmacéutica Bayer
ES	Sedivet	Romifidine	1107 ESP	Boehringer Ingelheim España S.A., Prat de la Riva s/n, 08190 Sant Cugat del Valles, Barcelona, SPANJA
ES	Domosedan	Detomidine hydrochloride	9059 I	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANJA
ES	Domitor	Medetomidine hydrochloride	933 ESP	Pfizer S.A. Avda. Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja, 28108 Alcobendas (Madrid), SPANJA
FI	Rompun vet	Xylazine hydrochloride	6047	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANY
FI	Domosedan	Detomidine hydrochloride	8546	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLAND
FI	Domitor vet	Medetomidine hydrochloride	9501	Orion oyj, P.O. Box 65, 02201 Espoo, FINLAND
FR	Rompun 2%	Xylazine chlorhydrate	255	BAYER SANTE
FR	Rompun Lyophilise	Xylazine chlorhydrate	8061	BAYER SANTE
FR	Domosedan	Detomidine chlorhydrate	10076	PFIZER
FR	Sedivet	Romifidine Chlorhydrate	11004	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
FR	Domitor	Medetomidine Chlorhydrate	10718	PFIZER
GR	Domitor	Medetomidine	46335/ 06-12-00	PFIZER HELLAS
GR	Rompun 2%	Xylazine	19605/23-06-93	ALAPIS
GR	Chanazine	Xylazine	11188/30-03-99	FARMAZAC SYNVET
GR	Sedivet	Romifidine	44613/22-11-00	BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH., GERMANY
HU	Rompun	Xylazine	411/1991.	Bayer Hungária Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 50, HUNGARY
HU	Domosedan	Detomodine hydrochloride	2079/2006.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGARY

Pajjiz	Isem ivvintat tal-prodott	Sustanza attiva	Numru ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
HU	Domitor	Medetomidine hydrochloride	891/1999.	Pfizer Co. Ltd., 1123 Budapest Alkotás u. 53, HUNGARY
HU	Primazin 2 % injection	Xylazine	743/1997.	Alfasan International B.V., 3449 JA Woerden, THE NETHERLANDS
IE	Sedivet	Romifidine	10007/023/001	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, RENJU UNIT
IE	Chanazine 2% Solution for Injection	Xylazine	10987/030/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRELAND
IE	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazine	10987/031/001	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, IRELAND
IE	Domosedan Injection	Detomidine hydrochloride	10019/025/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRELAND
IE	Domitor Injection	Medetomidine hydrochloride	10019/026/001	Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, IRELAND
IS	Domosedan, vet.	Detomidine	890003	Orion Corporation, Orionintie 1, 0220 Espoo, FINLAND
IS	Chanazine 2%, vet.	Xylazine	IS/2/01/003/02	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ICELAND
IS	Chanazine 10%, vet.	Xylazine	IS/2/01/003/01	Icepharma hf., Lynhálsi 13, 110 Reykjavík, ICELAND
IS	Rompun, vet.	Xylazine	691254	Bayer HealthCare AG, Animal Health Division, 51368, Leverkusen, GERMANY
IT	Sedivet	Romifidine	102196	Boehringer Ingelheim, Località Prulli 103/c, 50066 Regello, ITALJA
IT	Rompum	Xylazine	100390032	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALJA
IT	Rompum 2%	Xylazine	100390018	Bayer, Viale Certosa 130, 20156 Milano, ITALJA
IT	Domosedan	Detomidine	100102	Orion
IT	Domitor	Medetomidine	100103	Orion Corporation animal helth
LV	Xylazine 2%	Xylazine	NRP/VFP-00544-05	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, THE NETHERLANDS
LV	Domitor	Medetomidine	NRP/VFP-01453-07	Alfasan International B.V., Kuipersweg 9, P.O. Box 78, 3440 AB Woerden, THE NETHERLANDS

Pajjiz	Isem ivvintat tal-prodott	Sustanza attiva	Numru ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
NL	Sedivet	Romifidine	7232	Boehringer Ingelheim, Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar, THE NETHERLANDS
NL	Xylalin	Xylazine	3886	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, THE NETHERLANDS
NL	Rompun droog	Xylazine	5407	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, THE NETHERLANDS
NL	Rompun	Xylazine	5409	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, THE NETHERLANDS
NL	Xylazine 5'+mg	Xylazine	7695	Dopharma Research BV, Postbus 205, 4940 AE Raamsdonksveer, THE NETHERLANDS
NL	Aescoket Plus	Xylazine, Ketamine, Atropine	7986	Aesculaap BV, Mijlstraat 35, 5281 LJ Boxtel, THE NETHERLANDS
NL	Sedazine 20 Inj.	Xylazine	8066	A.S.T. Farma BV, Willeskop 206a, 4321 GW Oudewater, THE NETHERLANDS
NL	Rompun 2% Injectievloeistof	Xylazine	8210	Bayer BV Animal Health, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, THE NETHERLANDS
NL	A.A. Xylazine P.I.	Xylazine	9759	CEVA Santé BV, Tiendweg 8c, 2671 SB Naaldwijk, THE NETHERLANDS
NL	Xylazine 20 Inj.	Xylazine	10080	Kepro BV, Maadgenburgstraat 38, 7421 ZE Deventer, THE NETHERLANDS
NL	Xylasan 2% Pro Inj.	Xylazine	10253	Alfasan Nederland BV, Postbus 78, 3440 AB Woerden, NETHERLANDS
NL	Chanazine 2%	Xylazine	7756	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRELAND
NL	Domosedan	Detomidine	2973	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidine	9713	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidine	10032	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidine	10131	Equi Products Holland BV, Hermelijenkoog 44, 1822 CB Alkmaar, THE NETHERLANDS
NL	Domosedan	Detomidine	10295	Novivet BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, THE NETHERLANDS

Pajjiz	Isem ivvintat tal-prodott	Sustanza attiva	Numru ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
NL	Domosedan	Detomidine	10403	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, THE NETHERLANDS
NL	Domitor	Medetomidine	7823	Pfizer Animal Health BV, Postbus 37, 2900 AA Capell a/d Ijssel, THE NETHERLANDS
NL	Domitor	Medetomidine	10354	Wirtz Farma BV, Albert Cuyplaan 2B, 7482 JA Haaksbergen, THE NETHERLANDS
NO	Sedivet vet	Romifidine	0000/7913	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, GERMANY
NO	Rompun vet	Xylazine	0000/05588	Bayer Healthcare AG, Animal Health Division, 51368 Leverkusen, GERMANY
PL	Sedivet 1%	Romifidine	P-1257/02	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANY
PL	Domosedan	Detomidine hydrochloride	P3-0505/98	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLAND
PL	Domitor	Medetomidine hydrochloride	P2-0118/95	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku, 0101, FINLAND
PT	Romidys 1 mg/ml Solução Injetável para cães e gatos	Romifidine	51498	Virbac S.A., 1ère avenue – 2065 m – L.I.D., 06516 Carros Cedex, FRANCE
PT	Domitor	Medetomidine	50855P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Domosedan	Detomidine	50820P	Laboratórios Pzifer, AS Laboratórios Pfizer, Lda Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, PORTUGAL
PT	Chanazine 2%	Xylazine	51188	Agrovete, Organização Técnica Agro Pecuária, S.A R. Alto B Vista Pavilhão 40, Aqualva-Cacém 2735-340 Aqualva, Cacém, Lisbon, PORTUGAL
PT	Rompun	Xylazine	4770	Bayer Portugal, S.A Rua da Quinta do Pinheiro 5, 2794-003 Carnaxide, PORTUGAL
RO	Xylazine 2% xylazine	Xylazine	161895/3 of 06.12.2002 (skaduta)	ALFASAN INTERNATIONAL B.V., Kuipersweg 9, 3449, JA Woerden, THE NETHERLANDS
RO	Domosedan	Detomidine	221972/2 of 23.01.2004 (valid until 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neue, BELGIUM (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ RENJU UNIT)

Pajjiz	Isem ivvintat tal-prodott	Sustanza attiva	Numru ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
RO	Domitor	Medetomidine	221972/3 of 23.01.2004 (valid until 23.01.2009)	PFIZER GLOBAL MANUFACTURING, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain La Neue, BELGIUM (Variation IA,1 – pending Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ RENJU UNIT)
SE	Sedivet vet.	Romifidine hydrochloride	11753	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, GERMANY
SE	Rompun vet.	Xylazine hydrochloride	8534	Bayer HealthCare AG
SE	Domosedan vet.	Detomidine hydrochloride	10243	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLAND
SE	Domitor vet.	Medetomidine hydrochloride	10574	Orion Corporation, Box 65, 02101 Esbo, FINLAND
SK	Chanazine 2%	Xylazine	96/174/00-S	Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Dublin Road, Loughrea Co. Galway, IRELAND
SL	Chanazine 2%	Xylazine	323-03-8/01-42	VET4VET, Gerbičeva 50, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
SL	Domitor	Medetomidine	5363-783/2005	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
SL	Domosedan	Detomodine	5363-959/2004	Pfizer Luxembourg SARL PFIZER, podružnica Ljubljana, Letališka 3 c, 1000 Ljubljana, SLOVENIA
UK	Sedivet 10 mg/ml Solution for Injection	Romifidine	00015/4033	Boehringer Ingelheim Ltd, Ellesfield, Avenue Bracknell, Berkshire RG12 8YS, RENJU UNIT
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidine hydrochloride	03649/4000	Orion Corporation Orion Pharma Tengstromink 8, Box 65 Turku 20101, FINLAND
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidine hydrochloride	24939/4001	Globalmed Ltd, Ground Floor, 134 Church Hill, Loughton Essex IG10 1LH, RENJU UNIT
UK	Domosedan 10 mg/ml Injection	Detomidine hydrochloride	20860/4005	Quvera Ltd Unit 8, Brember Road Harrow, Middlesex HA2 8AX, RENJU UNIT
UK	Domitor 1 mg/ml Solution for Injection	Medetomidine hydrochloride	03649/4001	Orion Corporation Orion Pharma, Tengstromink 8, Box 65, Turku 20101, FINLAND
UK	Domitor Injection (Strength 1 mg/ml)	Medetomidine hydrochloride	20860/4002	Quvera Ltd, Unit 8, Brember Road, Harrow, Middlesex HA2 8AX, RENJU UNIT
UK	Chanazine 10% Solution for Injection	Xylazine	11990/4006	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, RENJU UNIT
UK	Chanazine 2 % Solution for Injection	Xylazine	11990/4005	Chanelle Animal Health Ltd, 7 Rodney Street, Liverpool L1 9HZ, RENJU UNIT

Pajjiz	Isem ivvintat tal-prodott	Sustanza attiva	Numru ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq	Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq
UK	Rompun 2% w/v Solution for Injection	Xylazine	00010/4093	Bayer plc, Animal Health Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA, RENJU UNIT



**ANNEX II**  
**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI**

# KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

## 1. Introduzzjoni u sfond

Il-Prodotti elenkati fl-Anness I, li fihom *alpha2-adrenoreceptor agonists* romifidine, xylazine, detomidine, medetomidine, huma approvati f'diversi Stati Membri għall-użu b'mod parenterali.

Dawn il-prodotti jintużaw għas-sedazzjoni jew analgeżija f'diversi speċi. Il-parti l-kbira ta' dawn il-prodotti huma pprezentati bħala soluzzjonijiet għall-injezzjoni, u xi whud huma pprezentati f'forma ta' trab biex jinħall fl-ilma għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Fil-21 ta' Awissu 2006, l-awtorità regolatorja kompetenti għall-prodotti mediċinali għal użu veterinarju tal-*College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen* (Bord tal-Valutazzjoni tal-Mediċini) *Bureau Diergeneesmiddelen* ta' l-Olanda, innotifikat lill-EMEA f'konformità ma' l-Artikolu 78(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata bid-Direttiva 2004/28/KE, bl-intenzjoni tagħha li tvarja 21 awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq. Dawn l-awtorizzazzjonijiet huma għal prodotti mediċinali veterinarji li fihom *alpha2-adrenoreceptor agonist* (romifidine, xylazine, detomidine jew medetomidine) bħala sustanza attiva u approvati għall-użu b'mod parenterali (injettabbli). L-għan tal-varjazzjonijiet kien li jżid sett ta' miżuri prekawżjonarji godda li jikkonċernaw is-sigurtà ta' l-utent, u informazzjoni dwar reazzjonijiet mux mixtieqa fil-bniedem, fil-fuljett ta' tagħrif tal-prodott.

Id-data ta' farmakovigilanza valutata mill-awtorità regolatorja kompetenti Olandiża li rrizultat fl-intenzjoni tagħha li tvarja l-awtorizzazzjonijiet hija reazzjoni mhux mixtieqa ssuspettata (SAR) fi bniedem li giet ippubblikata, li tirrapporta effetti kardjovaskulari u tas-sistema nervuża ċentrali fuq perijodu ta' 3 ijiem wara injezzjoni aċċidentali ta' Sedivet mogħtija lilu nnifsu (Referenza: Hoyer, Mark J. *Alpha2-agonisten, alleedaagse verdovingsmiddelen in de diergeneeskunde praktijk, maar verre van ongevaarlijk – de gevolgen van een accidentele zelfinjectie*. Tijdsch.for Diergeneeskunde deel 131 Maart atlevring 6 2006. Nru. ta' Ref. tal-Każ Veterinarju fl-EudraVigilanza NLBBD 1368).

Fuq il-bażi tan-notifikazzjoni mibgħuta mill-awtorità regolatorja kompetenti Olandiża, il-kwistjonijiet ikkunsidrati mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għal Użu Veterinarju (CVMP) kienu l-miżuri prekawżjonari proposti li ġejjin:

Miżuri prekawżjonari:

1. Fil-każ ta' tehid orali jew injezzjoni mogħtija lilek innifsek b'mod aċċidentali, fittex parir mediku minnufih u uri l-fuljett ta' tagħrif lit-tabib iżda SSUQX minhabba li jistgħu jsehħu sedazzjoni u bidliet fil-pressjoni tad-demmm.
2. Evita kuntatt mal-gilda u ilbes ingwanti impermeabbli meta timmaniġġja l-prodott.
3. Aħsel il-gilda esposta immedjatament b'ammonti kbar ta' ilma wara l-esponiment.
4. F'każ li l-prodott jidhol fl-għajnejn b'mod aċċidentali, lahlah bi kwantità kbira ta' ilma frisk. Jekk l-irritazzjoni tippersisti, fittex parir ta' tabib.
5. Nehhi l-hwejjeġ ikkontaminati.
6. Nisa tqal m'għandhomx jimmaniġġjaw il-prodott.
7. PARIR LIT-TOBBA: <Is-sustanza> hija *alpha2-adrenoreceptor agonist* li t-tossicità tagħha tista' tikkaguna effetti kliniċi nkluzi sedazzjoni, depressjoni respiratorja u koma, bradikardija u pressjoni baxxa u iperglicemija. Ġew ukoll irrapportati aritmiji ventrikulari. Il-kura għandha tkun waħda ta' appoġġ b'terapija intensiva adattata.

Barra minn hekk, l-informazzjoni li ġejja li tikkonċerna reazzjonijiet mhux mixtieqa fil-bniedem kienet ikkunsidrata mis-CVMP:

- Irritazzjoni, sensitizzazzjoni, dermatite ta' kuntatt u effetti sistemici ma jistgħux ikunu esklużi wara kuntatt mal-gilda.

Waqt il-laqgħa tiegħu tat-12-14 ta' Settembru 2006, il-CVMP beda proċedura biex jivvaluta l-kwistjoni taht l-Artikolu 78(3) tad-Direttiva 2001/82/KE għal dawn il-prodotti. Fl-14 ta' Settembru 2006 il-CVMP qabel li jikkomunika l-miżuri prekawżjonarji proposti u l-informazzjoni dwar reazzjonijiet mhux mixtieqa fil-bniedem lid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAHs). Il-MAHs kienu mistiednin biex jikkumentaw u jiġġustifikaw kull kontroproposta sas-16 ta' Ottubru 2006.

Id-data ta' farmakovigilanza ivvalutata inkludiet ir-reazzjoni mhux mixtieqa ssuspettata (SAR) fi bniedem li giet ippubblikata, li rrapportat effetti kardjovaskulari u tas-sistema nervuza ċentrali (Hoyer, M.J., 2006). Barra minn hekk, kull data denominata sottomessa mill-MAHs giet ivvalutata biex issostni l-prodotti investigati f'dawk l-istudji. Barra minn hekk, kienu kkunsidrati r-rizultati ta' s'tharriġ Ewropew għal *alpha2-adrenoreceptor agonists*.

Il-CVMP ikkunsidra wkoll data oħra disponibbli pubblikament għall-valutazzjoni xjentifika.

Fit-3 ta' Ġunju 2008 il-Kummissjoni Ewropea talbet lill-Kumitat biex itemm il-proċedura biex iqis l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq kollha tal-21 prodott innotifikat madwar l-UE kollha.

Wara din it-talba, waqt il-laqgħa tiegħu tal-15-17 ta' Lulju 2008, il-CVMP reġa' beda l-proċedura għall-valutazzjoni tal-prodotti indikati mill-Istati Membri. Il-MAHs ġew mistiedna jikkumentaw u jissottomettu kull kontroproposta sas-16 ta' Settembru 2008. L-ebda data sostanzjali ġdida ma giet sottomessa.

Għaldaqstant, il-CVMP, fil-laqgħa plenarja ta' Lulju 2008, qabel fis-16 ta' Lulju 2008 li jtemm il-proċedura taħt l-Artikolu 78 tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq kollha miżmumin fl-UE għall-21 prodott li fihom *alpha2-adrenoreceptor agonists* kif inizjalment innotifikati u biex jirrevedi l-opinjoni inizjali preċedenti kif meħtieġ.

Lista riveduta ta' mistoqsijiet indirizzati lid-Detenturi ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ikkonċernati giet adottata fis-16 ta' Lulju 2008.

## 2. Diskussjoni

Il-miżuri prekawzjonarji proposti jirrelataw ma' thassib differenti dwar is-sigurtà għall-utenti. Effett sistemiku sedattiv u ipotensiv, kuntatt mal-ġilda, kuntatt ma' l-għajnejn u riskji għan-nisa tqal huma immirati lejn l-utent. Il-parir lit-tobba jelenka l-effetti kliniċi potenzjali u l-kura ssuġġerita.

Fil-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku għal prodott ieħor - Sedaxylan – li fih *alpha2-adrenoceptor agonist*, saret valutazzjoni tas-sigurtà għall-utent. Din irrizultat f'sett ta' miżuri prekawzjonarji, li kien aċċettat mill-Istati Membri kollha kkonċernati u mill-applikant f'dak iż-żmien.

Imbagħad, is-sett ta' miżuri prekawzjonarji serva bħala bażi għall-proposti magħmulin mill-awtorità regolatorja kompetenti Olandiża għal din il-proċedura skont l-Artikolu 78 tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata.

F'dan li ġej, kull waħda mill-miżuri prekawzjonarji proposti u informazzjoni dwar reazzjonijiet mhux mixtieqa fil-bniedem hija evalwata separatament.

### 2.1 Effett sistemiku fuq sedazzjoni u pressjoni baxxa

Għalkemm l-esponiment (doża) eżatt injettat aċċidentalment tar-reazzjoni mhux mixtieqa fil-bniedem irrapportata (Hoyer, M.J., 2006) ma kienx magħruf, kien konkluz li l-effetti kliniċi osservati – *fl-ewwel jum kien telf mis-sensi (li jitqajjem), allucinazzjonijiet, rata tat-thabbit tal-qalb baxxa u pressjoni tad-demm baxxa, vażokonstrizzjoni, u vażodilatazzjoni u fit-tieni jum hedla tan-nġhas, uġiġħ ta' ras ħafif, telf ta' memorja u għeja* – jistgħu jiġu attribwiti għall-prodott (Sedivet). L-esponiment massimu kien smat għal 0.3 ml Sedivet (3 mg romifidine). Ma kienx irrapportat esponiment orali.

Barra minn hekk il-CVMP ikkunsidra r-Rapporti fil-qosor dwar il-Limitu Massimu tar-Reżidwi (LMR) għal xylazine, detomidine u romifidine. Minhabba li l-effetti sistemici jistgħu jsehħu f'dozi kemmxejn baxxi ta' romifidine fil-bnedmin (0.2 mg/persuna), il-CVMP ikkonkluda li l-effetti esperjenzati minn persuna li jinjetta aċċidentalment massimu ta' 0.3 ml Sedivet (3 mg romifidine) jistgħu jkunu relatati għas-sustanza attiva tal-prodott. Xylazine wassal għal sedazzjoni, rilassament tal-muskoli u analġeżija wara doża waħda intravenuża ta' 0.27 or 0.68 mg/kg piż tal-ġisem jew wara doża orali waħda ta' 0.54 mg/kg piż tal-ġisem. Medetomidine, strutturalment relatat ma' detomidine, f'doża intravenuża ta' 0.67 µg/kg piż tal-ġisem ikkawża pressjoni baxxa u sedazzjoni li damet għal ta' l-inqas 8 sigħat, kif irrapportat fir-Rapport fil-qosor ta' LMR għal detomidine.

Il-CVMP ikkunsidra l-estrapolazzjoni tat-twissijiet proposti għal *alpha2-adrenoreceptor agonists* ohrajn bhala waħda iġġustifikata, minhabba li dawn is-sustanzi kollha għandhom l-istess mod ta' azzjoni farmakologiku u minhabba li diversi sustanzi wrew effetti simili fil-bnedmin.

Il-mizuri prekawzjonarji proposti kienu kkunsidrati rilevanti u proporzjonati, minhabba li jirrelataw għall-effetti kliniċi, li jistgħu jkunu mistennija skont l-ammont injettat jew li nbela', u minhabba li huma jenfażizzaw wiehed mill-perikli ewlenin għal Prattikant veterinarju wara injezzjoni lilu nnifsu jew wara tehid orali ta' prodott bħal dan, jiġifieri effett sedattiv f'kombinazzjoni mas-sewqan.

Għaldaqstant, il-CVMP ikkonkluda fuq ir-rakkomandazzjoni li ġejja:

F'każ ta' tehid orali jew injezzjoni lilek innifsek aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif lit-tabib iżda ISSUQX minhabba li jistgħu jsehhu sedazzjoni jew bidliet fil-pessjoni tad-demem.

## 2.2 Kuntatt mal-ġilda

L-ebda informazzjoni dwar esponiment tal-ġilda ma kienet disponibbli fir-reazzjoni mhux mixtieqa fill-bniedem irrapportata (Hoyer, M.J., 2006).

Fil-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku li tikkonċerna Sedaxylan, saret valutazzjoni tas-sigurtà għall-utent. B'mod ġenerali, kien konkluz li xylazine hydrochloride huwa moderatament irritanti għall-ġilda tal-bniedem wara esponiment fit-tul għalkemm, madankollu, l-ebda rapport dwar irritazzjoni tal-ġilda ma kien disponibbli u lanqas rapporti dwar sensitizzazzjoni ta' xylazine. Kien konkluz li effetti sistemici wara esponiment dermali ma jistgħux jiġu esklużi. Dan irriżulta fil-kitba kif proposta, li sar qbil fuqha mill-Istati Membri kkonċernati kollha u mill-applikant.

Fir-Rapporti fil-qosor ta' LMR għal xylazine u romifidine, huwa ddikjarat li l-komposti ma ġewx ittestjati għall-potenzjal li jissensittizzaw il-ġilda. Ir-Rapport fil-qosor ta' l-LMR għal detomidine ma jsemmix dan il-fatt. Fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC) għall-prodott mediċinali għall-użu tal-bniedem, Catapresan, li fih l-*alpha2-adrenoreceptor agonist* clonidine (injettabbli u pilloli), ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa dermali wara mod ta' esponiment mhux magħruf huma elenkati bhala raxx fil-ġilda, urtikarja, prurite, u telf ta' xagħar b'rata ta' inċidenza ta' 1/100 – 1/10000 fil-pazjenti.

Il-CVMP ikkunsidra l-informazzjoni ipprovduta minn wiehed mill-MAHs li tikkonċerna l-karatteristiċi tal-prodott fir-rigward tas-sensittizzazzjoni u dermatite ta' kuntatt. Effetti bħal dawn qatt ma ġew irrapportati wara użu tal-prodott (detomidine). B'referenza għal informazzjoni dwar l-ipersensittività ta' kuntatt għal detomidine u għal 10 studji wara esponiment taht il-ġilda, ġol-muskoli, jew ġol-vini, il-MAH ikkonkluda li r-riskju ta' sensitizzazzjoni u dermatite ta' kuntatt huwa minimu.

Minbarra hekk il-CVMP ikkunsidra wkoll data denominata ipprovduta minn MAH ieħor li tikkonċerna tlieta mill-prodotti.

Wara li kkunsidra d-data disponibbli kollha, il-CVMP ikkonkluda li l-mizuri prekawzjonarji proposti rigward il-kuntatt mal-ġilda deheru adegwati. Fin-nuqqas ta' data suffiċjenti li tikkonċerna studji ta' reazzjonijiet mhix mixtieqa fil-bniedem, il-CVMP ma appoġġjax rakkomandazzjoni li tikkonċerna ż-żieda ta' informazzjoni dwar irritazzjoni, sensitizzazzjoni, dermatite ta' kuntatt u effetti sistemici wara kuntatt mal-ġilda. Barra minn hekk, l-Artikolu 78 tad-Direttiva 2001/82/KE japplika biss għaž-żieda ta' mizuri prekawzjonarji f'din il-proċedura.

Ir-rakkomandazzjoni li jintlibsu l-ingwanti waqt li jiġi mmanġġjat prodott bħal dan kienet ikkunsidrata mhux Prattika għall-veterinarju. Ir-rakkomandazzjoni biex tinhasel il-ġilda esposta immedjatament kienet, madankollu, ikkunsidrata miżura razzjonali u proporzjonata, kif kien il-parir biex jitnehhew hwejjeġ ikkontaminati fin-nuqqas ta' studji ta' esponiment fuq tul ta' żmien fil-bnedmin.

Bhala konkluzjoni, il-CVMP qabel fuq ir-rakkomandazzjoni li ġejja:

Evita kuntatt mal-ġilda, ma' l-għajnejn jew mukosali.

Ahsel il-ġilda esposta immedjatament wara esponiment b'ammonti kbar ta' ilma.

Nehhi hwejjeġ ikkontaminati li huma f'kuntatt dirett mal-ġilda.

### 2.3 Kuntatt ma' l-ghajnejn

Ma kien hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar esponiment ta' l-ghajnejn fir-reazzjoni mhux mixtieqa fill-bniedem irrapportata (Hoyer, M.J., 2006).

Il-CVMP ikkunsidra data disponibbli pubblikament dwar tossicità sistemika wara esponiment okulari ghal xylazine hydrochloride fi bniedem; tossicità korneali ghal xylazine u clonidine, f'kombinazzjoni ma' ketamine, fil-firien; u katarretta reversibbli akuta indotta minn xylazine u minn loppju permezz ta' ketamine-xylazine fil-firien u l-grieden.

Assorbiment sistemiku ta' xylazine kien irrapportat fi bniedem wara esponiment okulari billi laħlah l-ghajnejn b'xylazine. Is-sejbiet kienu kkunsidrati rilevanti ghal esponiment iktar normali li jsehħ f'sitwazzjoni fejn il-medicina tista' aċċidentalment ittir ghal ġol-ghajnejn, ngħidu aħna, meta siringa tinqala' mill-labra.

Kien ikkunsidrat diffiċli biex jiġi ivvalutat jekk ir-rizultati fuq effetti korneali ta' xylazine fl-istudji li wżaw grieden u firien kinux rilevanti għall-bnedmin. Madankollu, is-sejbiet ġew ikkunsidrati suffiċjenti biex jappoġġjaw twissija kontra esponiment tal-ghajnejn u parir dwar kif wiehed għandu jaġixxi fil-każ ta' esponiment aċċidentali ta' l-ghajnejn.

Meta kkunsidra d-data u l-kummenti mill-MAHs, il-CVMP qabel fuq ir-rakkomandazzjoni li ġejja:

Fil-każ ta' kuntatt aċċidentali tal-prodott ma' l-ghajnejn, laħlah b'mod abundanti b'ilma frisk. Fittex il-parir ta' tabib, jekk isehħu sintomi.

### 2.4 Riskji għan-nisa tqal

L-ebda informazzjoni fuq ir-riskji għan-nisa tqal ma kienet disponibbli fir-reazzjoni mhux mixtieqa fill-bniedem irrapportata (Hoyer, M.J., 2006).

Il-CVMP ikkunsidra data ppubblikata dwar l-effetti ta' xylazine hydrochloride fuq il-pessjoni ġewwa l-utru fil-baqra, l-effett ossitociku ta' xylazine fuq l-utru tal-kelb, effetti ta' detomidine, romifidine u xylazine fuq il-pessjoni ġewwa l-utru u sedazzjoni fiż-żwiemel, u l-effetti ta' xylazine fuq pessjoni ġewwa l-utru, nixxi ja tad-demem fl-utru, funzjoni kardjovaskulari u pulmonari materna u fetali fil-moġħziet tqal.

L-effett bħal ta' oxytocin ta' xylazine fuq l-utru huwa magħruf sew. L-effett huwa rifless fl-SPC ta' Sedaxylan bħala twissija kontra l-użu f'annimali li jkunu fl-aħħar tat-tqala, b'mod partikolari baqar u qtates. Barra minn hekk, l-SPC għal Sedaxylan jiddikjara li ma ntwera l-ebda effett teratoġeniku jew fetutossiku.

B'referenza għar-Rapport fil-qosor ta' LMR għal detomidine, l-effetti ta' detomidine fuq baqar tqal deħru inqas minn dawġ deskritti għal xylazine, iżda fi żwiemel ikkurati b'20 µg/kg piż tal-ġisem, 4 minn 10 tqaliet urew diversi anormalitajiet b'sinifikat mhux ċar. Fir-Rapport fil-qosor ta' LMR għal detomidine, ġew rrapportati żewġ studji ta' teratoġija orali (far u fenek). Fl-istudju fil-fenek, detomidine ma kienx teratoġeniku u fetuġeniku sa 2 mg/kg piż tal-ġisem. In-NOEL kien 0.5 mg/kg piż tal-ġisem/kuljum ibbażat fuq tossicità materna. Fl-istudju fil-far, NOEL ta' 0.1 mg/kg piż tal-ġisem/kuljum kien ibbażat fuq tossicità fetali u materna u teratoġenicità. Il-livelli ta' dawn iż-żewġ dożi huwa oġħla minn NOEL għall-effetti farmakoloġiċi akuti.

FI-SPC tal-prodott mediċinali, Catapresin, huwa ddikjarat lis-sustanza attiva tgħaddi mill-barriera bejn id-demm u s-sekonda. Precedex huwa prodott li fih dexmedetomidine, l-*enantiomer* attiv ta' medetomidine, li huwa approvat għall-użu fil-bnedmin fl-Istati Uniti. L-informazzjoni fuq it-tikketta approvata ta' Applikazzjoni għall-Mediċina Ġdida (NDA) fl-Istati Uniti għal Precedex kienet ikkunsidrata, li tiddikjara li dexmedetomidine għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċji potenzjali jiġġustifikaw ir-riskju potenzjali lill-fetu. Ma hemm l-ebda studju adegwat u kkontrollat sew f'nisa tqal. Is-sigurtà ta' Precedex waqt l-uġiġh tal-ħlas u l-ħlas ma ġietx studjata. Madankollu, effetti teratoġeniċi ma ġewx osservati wara l-ġħoti ta' dexmedetomidine f'dozi mogħtijin taħt il-ġilda sa 200 µg/kg fil-firien mill-ħames sas-sittax il-jum tal-ġestazzjoni u dozi intravenużi sa 96 µg/kg fil-fniek miss-sitt sat-timintax il-jum 18 tal-ġestazzjoni. Madankollu, tossiċità fetali, kif evidenzjata minn żieda fit-telfiet ta' wara l-impjantazzjoni u tnaqqis fil-ġriewi hajjin, kienet osservata fil-firien f'doża taħt il-ġilda ta' 200 µg/kg. Fi studju riproduttiv iehor meta dexmedetomidine nġhata taħt il-ġilda lill-firien tqal miss-sittax il-jum tal-ġestazzjoni sat-treddiġh, huwa kkaġuna piżijiet iktar baxxi fil-ġriewi bi 8 u 32 µg/kg kif ukoll tossiċità fetali u embrijoċidali tal-wild tattienu ġenerazzjoni f'doża ta' 32 µg/kg. Barra minn hekk, huwa ddikjarat li mhuwiex magħruf jekk Precedex huwiex eliminat fil-ħalib tal-bniedem.

Wara kunsiderazzjoni tad-data disponibbli, il-CVMP qabel dwar ir-relevanza ta' din il-mizura prekawzjonarja, u rakkomanda dan li ġej:

Jekk nisa tqal jimmanigġjaw il-prodott, għandha tingħata attenzjoni speċjali biex ma jinjettawx lilhom infushom minħabba li wara esponiment sistemiku aċċidentali jistgħu jsehħu kontrazzjonijiet ta' l-utru u tnaqqis fil-pressjoni tad-demm fetali.

## 2.5 Parir lit-tobba

Il-CVMP ikkunsidra li l-parir lit-tobba propost jelenka l-iktar effetti farmakoloġiċi komuni ta' *alpha2-adrenoreceptor agonists*, kif jista' jinhareġ ukoll mir-Rapporti fil-qosor ta' LMR ikkwotati taħt sezzjoni 2.1.

Arritmiji ventrikulari huma ddikjarati li kienu rrapportati, probabbilment wara injezzjoni aċċidentali lill-persuna nfisha, iżda dan ma kienx irrapportat fir-rapport ippubblikat dwar ir-reazzjoni mhux mixtieqa fil-bniedem (Hoyer, M.J., 2006). Is-sentenza tqieset b'mod ċar bħala mizura prekawzjonarja applikabbli għall-*alpha2-adrenoreceptor agonists* kollha u għalhekk mhux relatata ma' prodott jew sustanza speċifika waħda. Dan huwa kkunsidrat li huwa l-mod addattat kif jiġi espress parir bħal dan lit-tobba.

Kien ikkunsidrat li t-terminu tossiċità jimplika doża eċċessiva u minħabba li dan mhux dejjem sejjer ikun il-każ, sar qbil fuq modifikazzjoni.

Barra minn hekk, il-CVMP ikkunsidra rakkomandazzjoni biex ikun inkluż antidotu ssuġġerit (atipamezole) mhux approvat għall-użu fil-bnedmin, u, filwaqt li ma kienx favur li jirrakkomanda kura wżata biss esperimentalment, ikkonkluda li s-sintomi għandhom ikunu kkurati sintomatikament.

Meta kkunsidra l-kwistjoni, il-CVMP ikkonkluda fuq ir-rakkomandazzjoni li ġejja:

<Is-sustanza> hija *alpha2-adrenoreceptor agonist*, sintomi wara l-assorbiment jistgħu jinvolvu effetti kliniċi li jinkludu sedazzjoni dipendenti fuq id-doża, depressjoni respiratorja, bradikardija, pressjoni baxxa, ħalq niexef u iperġlicemija. Ġew ukoll irrapportati arritmiji ventrikulari.

Sintomi respiratorji u emodinamiċi għandhom jiġu kkurati sintomatikament.

### 3. Konkluzjonijiet

Il-CVMP, wara li kkunsidra r-riskju għas-saħħa tal-bniedem, il-miżuri prekawzjonarji proposti u l-informazzjoni dwar reazzjonijiet mhux mixtieqa fil-bniedem fid-dawl ta' data disponibbli, ikkonkluda li l-informazzjoni li ġejja għandha tkun riflessa fil-fuljetti ta' tagħrif tal-prodott tal-prodotti kkonċernati f'perijodu ta' żmien speċifiku raġonevoli:

1. F'każ ta' tehid orali jew injezzjoni lilek innifsek aċċidentali, fittex parir mediku immedjatament u uri l-fuljett ta' tagħrif lit-tabib iżda ISSUQX minhabba li jistgħu jseħhu sedazzjoni jew bidliet fil-pressjoni tad-demem.
2. Evita kuntatt mal-ġilda, ma' l-għajnejn jew mukosali.
3. Aħsel il-ġilda esposta immedjatament wara l-esponiment b'ammonti kbar ta' ilma.
4. Nehhi hwejjeġ ikkontaminati li huma f'kuntatt dirett mal-ġilda.
5. Fil-każ ta' kuntatt aċċidentali tal-prodott ma' l-għajnejn, laħlaħ b'mod abbondanti b'ilma frisk. Fittex il-parir ta' tabib, jekk isehhu sintomi.
6. Jekk nisa tqal jimmaniġġjaw il-prodott, għandha tittiehed attenzjoni speċjali biex ma jinjettawx lilhom infushom minhabba li wara esponiment sistemiku aċċidentali jistgħu jseħhu kontrazzjonijiet ta' l-utru u tnaqqis fil-pressjoni tad-demem fetali.
7. Parir lit-tobba:

<Is-sustanza> hija *alpha2-adrenoreceptor agonist*, sintomi wara l-assorbiment jistgħu jinvolvu effetti kliniċi inklużi sedazzjoni dipendenti fuq id-doża, depressjoni respiratorja, bradikardija, pressjoni baxxa, haġq niexef, u ipergliċemija. Ġew ukoll irrapportati aritmiji ventrikulari. Sintomi respiratorji u emodinamiċi għandhom ikunu kkurati sintomatikament.

Il-CVMP ikkonkluda li d-dikjarazzjonijiet ġenerali rakkomandati dwar miżuri prekawzjonarji huma rakkomandazzjonijiet finali mogħtijin bhala risposta għan-notifika riċevuta mill-Olanda. F'konkluzjoni, il-miżuri prekawzjonarji għandhom ikunu riflessi fil-fuljett ta' tagħrif tal-prodott tal-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati li fihom *alpha2-adrenoreceptor agonists*.

Barra minn hekk, il-CVMP jirrakkomanda li jigu miżjuda d-dikjarazzjonijiet dwar il-miżuri prekawzjonarji għall-*alpha2-adrenoreceptor agonists* li fuqhom kien hemm qbil, fil-linja gwida rilevanti dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, biex ikunu implimentati f'konformità ma' l-istruttura regolatorja nazzjonali.

Il-CVMP ikkonkluda li dawn ir-rakkomandazzjonijiet xjentifiċi li jikkonċernaw il-miżuri prekawzjonarji japplikaw ukoll għal prodotti injettabbli oħrajn li fihom *alpha2-adrenoreceptor agonists*.

Finalment, meta kkunsidra l-urġenza tal-kwistjoni, il-CVMP ikkonkluda li minhabba li prodotti li fihom *alpha2-adrenoreceptor agonists* ilhom għal żmien twil fuq is-suq, għalkemm dawn id-dikjarazzjonijiet il-ġodda huma meħtieġa b'mod ċar, miżuri urġenti ma kinux ikkunsidrati proporzjonali.