

DODATEK I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 1 mg galsulfaze. Ena 5 ml viala vsebuje 5 mg galsulfaze.

Galsulfaza je rekombinantna oblika humane N-acetilgalaktozamin-4-sulfataze in je izdelana z rekombinantno DNA tehnologijo z uporabo sesalske celične kulture ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO).

Pomožne snovi

Vsaka 5 ml viala vsebuje 0,8 mmol (18,4 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje
bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Naglazyme je indicirano za dolgotrajno encimsko nadomestno zdravljenje pri bolnikih s potrjeno diagnozo mukopolisaharidoze VI (MPS VI; primanjkljaj N-acetilgalaktozamin-4-sulfataze; Maroteaux-Lamy sindrom) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kot pri vseh lizosomskih genetskih motnjah je zlasti pri težjih oblikah primarnega pomena, da se zdravljenje začne čim prej, še preden se pojavijo nereverzibilne klinične manifestacije bolezni.

Zdravljenje z Naglazymom mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z MPS VI ali drugimi dednimi boleznimi presnove. Naglazyma se da bolniku v ustrezni klinični ustanovi, ki je opremljena z ustrežno opremo za nudenje nujne medicinske pomoči.

Odmerjanje

Priporočen režim odmerjanja za galsulfazo je 1 mg/ kg telesne mase enkrat tedensko v obliki 4-urne intravenske infuzije.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Varnosti in učinkovitosti zdravila Naglazyme pri bolnikih, starejših od 65 let, niso ugotavljali. Pri teh bolnikih ni mogoče priporočati drugačnega režima odmerjanja.

Okvara ledvic in jeter

Varnosti in učinkovitosti zdravila Naglazyme pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic ali jeter niso ocenjevali (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih ni mogoče priporočati drugačnega režima odmerjanja.

Otroci

Ni dokazov za posebne pomisleke v zvezi z uporabo zdravila Naglazyme pri otrocih. Razpoložljivi podatki so navedeni v poglavju 5.1.

Način uporabe

Začetna hitrost infuzije naj bo prilagojena tako, da se približno 2,5% celotne raztopine infundira v prvi uri, preostali volumen raztopine (približno 97,5%) pa v naslednjih 3 urah.

Pri bolnikih, ki so občutljivi na vnos prevelikega volumna tekočine in tehtajo manj kot 20 kg, pridejo v poštev 100 ml infuzijske vrečke; v tem primeru je treba hitrost infuzije (ml/min) zmanjšati tako, da celotni postopek infundiranja traja najmanj 4 ure.

Za informacije o predpripravi bolnika glejte poglavje 4.4 in za nadaljnja navodila poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Huda ali življenjsko nevarna preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, če preobčutljivost ni pod nadzorom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Obravnava prizadetih dihalnih poti

Posebno pozornost je treba posvetiti vodenju in zdravljenju bolnikov s prizadetimi dihalnimi potmi in upoštevati omejitve ali pazljivo nadzorovati uporabo antihistaminikov ali drugih zdravil s sedativnim delovanjem. Razmisliti je treba tudi, da se zagotoviti pozitiven tlak v dihalnih poteh med spanjem in tudi možnost traheostomije v ustreznih kliničnih situacijah.

Pri bolnikih z akutno vročinsko ali respiratorno boleznijo je lahko potreben zamik infuzije Naglazyma.

Obvladovanje z infundiranjem povezanih reakcij

Bolniki, zdravljeni z Naglazymom, so razvili z infundiranjem zdravila povezane reakcije (IAR – »*infusion-associated reaction*«), definirane kot katere koli neželene reakcije, ki se pojavijo med infuzijo ali do konca dne, v katerem je bila infuzija aplicirana (glejte poglavje 4.8).

Na osnovi podatkov, pridobljenih v času kliničnih preizkušanj Naglazyma, se za večino bolnikov pričakuje, da bodo razvili IgG protitelesa na galsulfazo v 4 - 8 tednih po pričetku zdravljenja. V fazi kliničnega preizkušanja Naglazyma so bile IAR običajno obvladljive z upočasnitvijo ali prekinitvijo infuzije in s (predhodnim) zdravljenjem bolnika z antihistaminiki in/ali antipiretiki (paracetamolom), kar je bolniku omogočilo nadaljevanje zdravljenja.

Ker obstaja le malo izkušenj o ponovnem pričetku zdravljenja po daljši prekinitvi, je treba posvetiti posebno pozornost teoretično povečanemu tveganju za razvoj preobčutljivostne reakcije.

Ob aplikaciji Naglazyma je približno 30 – 60 minut pred pričetkom infuzije za zmanjšanje tveganja za razvoj IAR priporočljiva premedikacija bolnikov (antihistaminiki z ali brez antipiretikov).

V primeru blage ali zmerne IAR je treba razmisliti o zdravljenju z antihistaminiki in paracetamolom in/ali zmanjšati hitrost infuzije na polovično hitrost od tiste, pri kateri se je reakcija pojavila.

V primeru posamezne hude IAR, je treba infuzijo prekiniti, dokler simptomi ne izzvenijo in razmisliti o zdravljenju z antihistaminiki in paracetamolom. Po končani prekinitvi infuzije je treba njeno hitrost zmanjšati na 50% do 25% hitrosti, pri kateri se je reakcija pojavila.

V primeru ponovitve zmerne IAR ali ponovni posamezni hudi IAR je treba razmisliti o premedikaciji bolnika (z antihistaminiki in paracetamolom in/ali kortikosteroidi) in zmanjšati hitrost infuzije na 50% - 25% hitrosti, pri kateri se je pojavila prejšnja reakcija.

Kot pri vseh beljakovinskih zdravilih za intravensko uporabo so možne resne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. V primeru takšne reakcije je priporočljivo takoj prekiniti aplikacijo Naglazyma in uvesti ustrezno zdravljenje. Upoštevati je treba veljavne standarde za nudenje nujne medicinske pomoči. Pri bolnikih, ki so ob infundiranju zdravila Naglazyme imeli alergijske reakcije, je potrebna po ponovni aplikaciji previdnost; med infundiranjem mora biti pripravljeno ustrezno usposobljeno osebje in oprema za oživljanje (vključno z epinefrinom). Huda ali potencialno življenjsko nevarna preobčutljivost je kontraindikacija za ponovno aplikacijo, če preobčutljivost ni pod nadzorom. Glejte tudi poglavje 4.3.

Kompresija hrbtenice ali hrbtenjače

Kompresija hrbtenice/hrbtenjače, ki povzroči mielopatijo, je znan in resen zaplet, ki je lahko posledica MPS VI. Obstajajo poročila iz obdobja trženja za bolnike, zdravljene z zdravilom Naglazyme, ki so doživeli nastanek ali poslabšanje kompresije hrbtenice/hrbtenjače, zaradi česar je bil potreben dekompresijski poseg. Bolnike je treba nadzirati za znake in simptome kompresije hrbtenice/hrbtenjače (vključno z bolečinami v hrbtu, paralizo okončin nad ravniyo kompresije, inkontinenco blata in urina) in jih ustrezno klinično zdraviti.

Tveganje za akutno srčno-dihalno odpoved

Pri dajanju zdravila Naglazyme bolnikom, ki so občutljivi na vnos prevelikega volumna tekočine, kot so bolniki s telesno maso 20 kg ali manj, bolniki z akutno boleznijo dihal ali bolniki z omejenim delovanjem srca in/ali dihal, je potrebna previdnost, ker lahko pride do kongestivnega srčnega popuščanja. Med infuzijo zdravila Naglazyme morajo biti vedno na voljo ustrezna zdravstvena podpora in nadzorni ukrepi, pri nekaterih bolnikih pa je lahko potreben daljši čas opazovanja, ki ga je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika (glejte poglavje 4.2).

Imunske reakcije

Pri uporabi zdravila Naglazyme so bile zabeležene preobčutljivostne reakcije tipa III, ki jih sprožijo imunski kompleksi, vključno z membranskim glomerulonefritisom. Če se pojavijo imunske reakcije, je treba razmisliti o prenehanju dajanja zdravila Naglazyme in uvesti ustrezno zdravljenje. Po imunski reakciji je treba pretehtati tveganja in koristi, povezana s ponovnim dajanjem zdravila Naglazyme (glejte poglavje 4.2).

Prehrana z omejeno uporabo natrija

To zdravilo vsebuje 0,8 mmol (18,4 mg) natrija na vialo in se daje v natrijevem kloridu 9 mg/ml raztopini za injiciranje (glejte poglavje 6.6). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za zdravilo Naglazyme ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, izpostavljene zdravilu. Študije na živalih niso zadostne za oceno vpliva na nosečnost ali razvoj zarodka/plodu (glejte poglavje 5.3). Zdravila Naglazyme ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni poznano, ali se galsulfaza izloča v mleko, zato je treba med zdravljenjem z zdravilom Naglazyme dojenje prekiniti.

Plodnost

Raziskave vpliva zdravila Naglazyme na razmnoževanje, ki so bile opravljene pri podganah in kuncih z odmerki do 3 mg/kg/dan, niso dokazale zmanjšane plodnosti ali škodljivih posledic za zarodek ali plod.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Zaradi majhnega števila bolnikov, vključenih v klinična preskušanja, so bili podatki o neželenih učinkih iz vseh študij z zdravilom Naglazyme združeni in preučeni v eni sami analizi varnosti kliničnih preskušanj.

Vsi bolniki, zdravljeni z zdravilom NAGLAZYME (59/59), so poročali o vsaj enem neželenem učinku. Večina bolnikov (42/59; 71 %) je poročala o vsaj enem neželenem učinku na zdravilo. Najpogostejši neželeni učinki so bili pireksija, izpuščaj, pruritus, urtikarija, mrzlica/tresavica, navzea, glavobol, bolečina v trebuhu, bruhanje in dispneja. Hudi neželeni učinki so vključevali edem grla, apnejo, pireksijo, urtikarijo, dihalno stisko, angioedem, astmo in anafilaktoidno reakcijo.

Reakcije na infuzijo, opredeljene kot neželeni učinki, ki so se pojavili med infundiranjem zdravila Naglazyme ali do konca dneva infundiranja, so opazili pri 33 (56 %) od 59 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Naglazyme v petih kliničnih študijah. Reakcije na infuzije so se lahko začele že v 1. tednu ali šele v 146. tednu zdravljenja z zdravilom Naglazyme, pojavile pa so se med več infundiranj, čeprav ne vedno v zaporednih tednih. Zelo pogosti simptomi teh reakcij na infundiranje so bili pireksija, mrzlica/tresavica, izpuščaj, urtikarija in dispneja. Pogosti simptomi reakcij na infundiranje so bili pruritus, bruhanje, bolečina v trebuhu, navzea, hipertenzija, glavobol, bolečina v prsnem košu, eritem, kašelj, hipotenzija, angioedem, dihalna stiska, tremor, konjunktivitis, splošno slabo počutje, bronhospazem in artralgiya.

Neželeni učinki so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih.

Neželeni učinki so naštet v skladu s dogovorom o navedbi pogostnosti po MedDRA. Zelo pogosti neželeni učinki so tisti, ki se pojavijo pri $\geq 1/10$ bolnikov. Pogosti neželeni učinki se pojavijo pri $\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov. Zaradi majhne populacije bolnikov je neželen učinek pri enem bolniku razvrščen med pogoste.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju po začetku trženja, so zajeti v kategoriji pogostnosti »neznana pogostnost«.

Med klinično študijo so opazili 1 primer apneje v spanju.

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov na zdravilo Naglazyme

Organski sistem po MedDRA	Priporočeni izraz po MedDRA	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	anafilaksa, šok	neznana
Infekcijske in parazitske bolezni	faringitis ¹ , gastroenteritis ¹	zelo pogosti
Bolezni živčevja	arefleksija ¹ , glavobol	zelo pogosti
	tremor	pogosti
	parestezija	neznana
Očesne bolezni	konjunktivitis ¹ , motnost roženice ¹	zelo pogosti
Srčne bolezni	bradikardija, tahikardija, cianoza	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu ¹ , motnje sluha ¹	zelo pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija ¹	zelo pogosti
	hipotenzija	pogosti
	bledica	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja ¹ , kongestija nosne sluznice ¹	zelo pogosti
	apneja ¹ , kašelj, dihalna stiska, astma, bronhospazem	pogosti
	edem grla, hipoksija, tahipneja	neznana
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu ¹ , popkovna kila ¹ , bruhanje, navzea	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	angioedem ¹ , izpuščaj ¹ , urtikarija, pruritus	zelo pogosti
	eritem	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina ¹ , bolečina v prsih ¹ , tresavica ¹ , splošno slabo počutje ¹ , pireksija	zelo pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema	artralgija	zelo pogosti

¹Reakcije, o katerih so pogosteje poročali v aktivnem kraku s placebom kontrolirane študije, kot v kraku s placebom; pogostnost ugotovljena na podlagi 39 bolnikov iz slepe študije 3. faze.

O drugih reakcijah z znano pogostnostjo so poročali za 59 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Naglazyme, iz vseh petih kliničnih preskušanj.

O reakcijah z neznano pogostnostjo so poročali v obdobju po začetku trženja.

Pri štirih bolnikih, mlajših od 1 leta, se skupni varnostni profil višjega odmerka (2 mg/kg/teden) ni klinično pomembno razlikoval od varnostnega profila priporočenega odmerka 1 mg/kg/teden in je bil skladen z varnostnim profilom zdravila Naglazyme pri starejših otrocih.

Imunogenost

54 od 59 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Naglazyme v kliničnih študijah, je bilo testiranih za protitelesa IgG. 53 od 54 (98 %) bolnikov je razvilo IgG protitelesa proti galsulfazi.

Pri 48 bolnikih so izvedli celovito analizo protiteles na osnovi podatkov iz treh kliničnih študij.

Čeprav je pri večjem deležu bolnikov z visokimi ravnmi skupnih protiteles prišlo do ponavljajočih, z infuzijo povezanih reakcij, pa na osnovi ravni protiteles proti galsulfazi ni bilo moč sklepati na pogostost in na resnost teh reakcij. Prav tako tudi ni mogoče predvideti razvoja protiteles na osnovi

zmanjšane učinkovitosti, čeprav so bolniki z omejenim odzivom pri parametrih vzdržljivosti ali pri vrednostih glikozaminoglikanov v urinu (GAG) kazali večjo tendenco za višje vrednosti protiteles proti galsulfazi kot tisti z dobrim odzivom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Nekaj bolnikov je brez očitnih neželenih učinkov prejelo svoj celotni odmerek zdravila Naglazyme pri hitrosti infuzije, ki je bila približno dvakrat hitrejša od priporočene.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove – encimi, oznaka ATC: A16AB08.

Motnje shranjevanja mukopolisaharidov so povzročene s pomanjkanjem specifičnih lizosomalnih encimov, potrebnih za razgradnjo glikozaminoglikanov (GAG). MPS VI je heterogena in multisistemska motnja, za katero je značilen primanjkljaj N-acetilgalaktozamin-4-sulfataze, lizosomalne hidrolaze, ki katalizira hidrolizo sulfatnega dela glikozaminoglikana, dermatan sulfata. Primanjkljaj ali odsotnost N-acetil-galaktozamin-4-sulfataze vodi v kopičenje dermatan sulfata v mnogih tipih celic in v tkivih.

Osnovni princip encimskega nadomestnega zdravljenja je ponovno vzpostaviti nivo encimske aktivnosti, ki je zadostna za hidrolizo nakopičenega substrata in preprečitev nadaljnega kopičenja.

Prečiščena galsulfaza, rekombinantna oblika humane N-acetilgalaktozamin-4-sulfataze, je glikoprotein z molekularno maso približno 56 kD. Galsulfaza vsebuje po cepitvi na N-terminalnem delu 495 aminokislin. Molekula vsebuje 6 na N vezanih oligosaharidnih modifikacijskih mest. Po intravenski infuziji se galsulfaza hitro odstrani iz krvnega obtoka in preide v lizosome v celicah, večinoma preko manoza-6-fosfatnih receptorjev.

Tri klinične raziskave, izvedene z zdravilom Naglazyme, so se osredotočile na ocenitev sistemskih manifestacij MPS VI kot so vzdržljivost, gibljivost sklepov, bolečina v sklepih in otrdelost sklepov, obstrukcija zgornjih dihalnih poti, ročna spretnost in ostrina vida.

Varnost in učinkovitost zdravila Naglazyme je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični raziskavi faze III na 39 bolnikih z MPS VI v starosti od 5 do 29 let. Večina bolnikov je imela majhno postavo, okrnjeno vzdržljivost in mišično-kostne simptome. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so v 12 minutnem testu hoje lahko prehodili več kot 5 metrov in manj kot 250 metrov v 6 minutah ali manj kakor 400 metrov v 12 minutah.

Bolniki so 24 tednov vsak teden prejeli bodisi galsulfazo v odmerku 1mg/kg telesne mase, bodisi placebo. Primarni kazalec učinkovitosti je bilo število metrov, prehojenih v 12 minutah v 24. tednu v primerjavi s prehojenim izhodiščnim številom metrov na začetku zdravljenja. Sekundarni kazalci učinkovitosti so bili število prehojenih stopnic v treh minutah in količina v urinu izločenega glikozaminoglikana v primerjavi s placebom v 24. tednu. 38 bolnikov je bilo nato vključenih v odprto nadaljevalno študijo, v kateri so vsak teden prejeli galsulfazo v odmerku 1 mg/kg.

Po 24 tednih zdravljenja so z zdravilom Naglazyme zdravljeni bolniki v primerjavi s placebo skupino dosegli 92 ± 40 m izboljšanje razdalje, prehojene v 12 minutah. Zdravljeni bolniki so v primerjavi s placebo skupino dosegli za 5,7 stopnic na minuto boljši rezultat v triminutnem testu hoje po stopnicah. Zdravljeni bolniki so v primerjavi s placebo skupino po 24 tednih zdravljenja izločali manj glikozaminoglikanov v urinu, in sicer povprečno za $238 \pm 17,8$ μg kreatinina (\pm standardna napaka [SE – »standard error«]). Rezultati GAG so se v skupini, zdravljeni z zdravilom Naglazyme, približali normalnim vrednostim za določeno starost.

V dodatni randomizirani raziskavi faze IV z dvema višinami odmerka so štiri bolnike z MPS VI, mlajše od 1 leta, 53 do 153 tednov zdravili z odmerki 1 ali 2 mg/kg/teden.

Kljub omejitvi zaradi izredno majhnega števila vključenih bolnikov, lahko iz te raziskave potegnemo naslednje zaključke:

Ob zdravljenju z Naglazymom je bilo opaziti izboljšanje oz. ni prišlo do poslabšanja kraniofacialnega dismorfizma. Zdravljenje ni preprečilo napredovanja skeletne displazije in razvoja hernij ter ni preprečilo napredovanja motnjave roženice. V omejenem obdobju spremljanja je bila stopnja rasti normalna. Izboljšani sluh na vsaj enem ušesu je bil zabeležen pri vseh štirih preiskovancih. Vrednosti GAG v urinu so se zmanjšale za več kot 70%, kar je skladno z rezultati pri starejših bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika galsulfaze je bila ovrednotena na 13 bolnikih z MPS VI, ki so prejeli galsulfazo v odmerku 1 mg/kg telesne mase v obliki 4-urne infuzije. Po 24 tednih zdravljenja je bila povprečna (\pm standardni odklon [SD – »standard deviation«]) najvišja plazemska koncentracija 2,357 ($\pm 1,560$) ng/ml in povprečna (\pm SD) površina pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (AUC_{0-t}) 5,860 ($\pm 4,184$) h x ng/ml. Povprečni (\pm SD) volumen porazdelitve je znašal 316 (± 752) ml/kg in povprečni plazemski očistek (Cl) je znašal 7,9 ($\pm 14,7$) ml/min/kg. Povprečni (\pm SD) razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) v tednu 24 je bil 22,8 ($\pm 10,7$) minut.

Farmakokinetični parametri pri bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih raziskavah faze I so ostali stabilni dolgo časa (skozi najmanj 194 tednov).

Galsulfaza je beljakovina, zato je pričakovano, da se po presnovni poti razgradi s hidrolizo beljakovin. Posledično se ne pričakuje, da bi okvarjeno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko galsulfaze v klinično pomembni obliki. Izločanje skozi ledvice velja za manj pomembno pot za očistek galsulfaze (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti posameznega odmerka, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov ali vpliva na splošno sposobnost razmnoževanja ali razvoj zarodka/ploda pri podganah ali kuncih niso pokazali posebnega tveganja za ljudi. Obporodna in poporodna toksičnost nista bili raziskani.

Genotoksični in karcinogeni potencial zdravila ni pričakovan.

Vzrok klinične pomembnosti toksičnega vpliva na jetra (hiperplazija žolčevoda, periportalno vnetje), opaženega pri klinično pomembnih odmerkih pri študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na opicah ni poznan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid,
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat,
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat,

polisorbat 80,
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 3 leta

Razredčene raztopine: Dokazano je bilo, da je pripravljena raztopina pri sobni temperaturi (23 °C - 27 °C) kemijsko in fizikalno stabilna do 4 dni.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo Naglazyme uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik. Praviloma shranjevanje ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C in nadaljnjih 24 ur pri sobni temperaturi (23 °C - 27 °C) v fazi dajanja zdravila.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo tipa I) z zamaškom (silikoniziran klorobutilni kavčuk) in aluminjsko zaporko z varnostnim mehanizmom (polipropilen).

Velikost pakiranja: 1 ali 6 vial.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala Naglazymaz je namenjena samo za enkratno uporabo. Koncentrat za raztopino za infundiranje mora biti po aseptičnem postopku razredčen z izotonično raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za infundiranje. Priporočljivo je, da se razredčena raztopina Naglazyma aplicira bolnikom z infuzijskim setom, ki je opremljen z 0,2 µm "in-line" filtrom (navpična izvedba).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava zdravila Naglazyme raztopine za infundiranje (po aseptičnem postopku)

Število vial, ki jih bo treba razredčiti, se določi na osnovi bolnikove telesne mase in vzame iz hladilnika približno 20 minut pred pripravo, da lahko do priprave dosežejo sobno temperaturo.

Pred redčenjem se je treba za vsako vialo prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni razbarvana. Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena raztopina mora biti brez vidnih delcev.

Iz 250 ml vsebnika z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za infundiranje se potegne in zavrže takšen volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%), kot znaša celoten, na telesno maso bolnika preračunani volumen Naglazyma. Za bolnike, ki so občutljivi na volumsko preobremenitev in tehtajo manj kakor 20 kg, je treba uporabiti vsebnik s 100 ml infuzijske raztopine natrijevega klorida in v tem primeru zmanjšati hitrost infuzije tako, da celotna infuzija ne traja manj

kot 4 ure. Pri uporabi vsebnikov s 100 ml se lahko volumen zdravila Naglazyme dodaja neposredno v infuzijsko vrečko.

Volumen Naglazyma je treba počasi dodajati infuzijski raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%).

Raztopino je treba pred pričetkom infuzije rahlo pretresti.

Pred redčenjem se je treba prepričati, da raztopina ne vsebuje vidnih delcev. Uporabiti se sme samo bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/324/001
EU/1/05/324/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 24. januar 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 26. januar 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/YYYY

Podrobne informacije o tem izdelku so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATEK II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

BioMarin Pharmaceutical Inc.,
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Združene države Amerike

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

Naglazyme
1 mg/ml
Koncentrat za raztopino za infundiranje
galsulfaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsak ml raztopine vsebuje 1 mg galsulfaze. Ena 5 ml viala vsebuje 5 mg galsulfaze.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid,
Natrijev hidrogenfosfat monohidrat,
Natrijev dihidrogenfosfat heptahidrat,
Polisorbat 80,
Voda za injekcije.
Glejte navodila za nadaljnje informacije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala koncentrata za raztopino za infundiranje
6 vial koncentrata za raztopino za infundiranje
5 mg/5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Samo za enkratno uporabo
Vso neporabljeno raztopino je treba zavreči

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/324/001 1 viala
EU/1/05/324/002 6 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVO DIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

prozorna 1,5 ml viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
galsulfaza
Intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku
Ne zamrzujte

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Naglazyme 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje galsulfaza

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je to zdravilo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli to zdravilo
3. Kako se daje to zdravilo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje tega zdravila
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je to zdravilo in za kaj ga uporabljamo

Naglazyme se uporablja za zdravljenje bolnikov z boleznijo MPS VI (mukopolisaharidozo VI).

Osebe z MPS VI imajo bodisi nizko vrednost ali pa sploh nimajo encima, ki se imenuje N-acetilgalaktozamin 4-sulfataza, ki razgrajuje določene snovi (glikozaminoglikane) v telesu. Posledica tega je, da telo teh snovi ne razgrajuje in ne presnavlja, kot bi jih moralo. Zaradi tega se nabirajo v mnogih telesnih tkivih, kar povzroča simptome MPS VI.

Kako to zdravilo deluje

To zdravilo vsebuje rekombinantni encim, ki se imenuje galsulfaza. Ta lahko nadomesti naravni encim, ki bolnikom z boleznijo MPS VI primanjkuje. Pokazalo se je, da zdravljenje izboljšuje sposobnost hoje in vzpenjanja po stopnicam in zmanjšuje ravni glikozaminoglikanov v telesu. To zdravilo lahko izboljša simptome MPS VI.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli to zdravilo

Ne uporabljajte tega zdravila

- Če ste imeli hudo ali življenjsko nevarno alergijsko (preobčutljivostno) reakcijo na galsulfazo ali katerokoli sestavino zdravila Naglazyme in ponovno dajanje zdravila ni bilo uspešno.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Če se zdravite z Naglazymom, se lahko pri vas razvijejo z infundiranjem zdravila povezane reakcije. Z infundiranjem zdravila povezana reakcija je vsak stranski učinek, ki se pojavi med infundiranjem ali do izteka dne prejema infuzije (glejte poglavje 4 »Možni stranski učinki«). Če opazite tako reakcijo, **takoj obvestite svojega zdravnika**.
- Če imate alergijsko reakcijo, lahko vaš zdravnik upočasni ali prekine infuzijo. Zdravnik vam tudi lahko uvede dodatna zdravila za obvladovanje vseh alergičnih reakcij.
- Če imate vročino ali težave z dihanjem se pogovorite z zdravnikom o odlogu infuzije zdravila Naglazym.
- Če imate bolezen srca, s tem seznanite zdravnika kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Naglazyme. Z upoštevanjem tega dejstva vam lahko prilagodi odmerek infuzije.

- Tega zdravila pri bolnikih z ledvičnimi ali jetrnimi težavami niso preizkušali. Povejte svojemu zdravniku, če imate motnje v delovanju ledvic ali jeter.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate mišične bolečine, otrplost rok ali nog ali težave s črevesjem ali mehurjem, saj jih morda povzroča pritisk na vašo hrbtenjačo.

Druga zdravila in zdravilo Naglazyme

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Naglazyme se ne sme dajati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo. Ni poznano, ali se galsulfaza izloča v mleko, zato je treba med zdravljenjem z Naglazymom dojenje prekiniti. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

To zdravilo vsebuje natrij

Ena 5-ml viala vsebuje 0,8 mmol (18,4 mg) natrija in jo dajemo v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml za injiciranje. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako se daje to zdravilo

Zdravilo Naglazyme vam bo dal vaš zdravnik ali sestra.

Odmerek, ki ga boste prejeli, je odvisen od vaše telesne mase. Priporočeni odmerek je 1 mg/kg telesne mase enkrat tedensko prek infuzije v žilo (z intravensko infuzijo). Vsaka infuzija traja približno 4 ure. V prvi uri bo infuzija potekala počasi (približno 2,5% celotne raztopine), preostali volumen raztopine (približno 97,5%) pa se vnese v naslednjih 3 urah.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Naglazyme, kot bi smeli

Naglazyme se daje pod nadzorom sestre ali zdravnika; eden ali drugi bo preveril, da ste prejeli pravilni odmerek in ustrezno ukrepal, če bo potrebno.

Če ste pozabili vzeti to zdravilo

Če ste pozabili priti na infuzijo zdravila Naglazyme, se posvetujte s svojim zdravnikom. Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kakor vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v glavnem pri bolnikih med dajanjem zdravila ali tik za tem (»neželeni učinki, povezani z infundiranjem«). Najresnejši neželeni učinki so bili otekanje obraza in zvišana telesna temperatura (zelo pogosti), daljši premori med dihanjem, kot običajno, težave z dihanjem, astma in koprivnica (pogosti) in otekanje jezika in grla ter hude alergijske reakcije na to zdravilo (neznana pogostnost). **Če opazite take reakcije, o tem takoj obvestite zdravnika.** Morda boste morali vzeti dodatna zdravila, ki bodo preprečila alergijsko reakcijo (npr. antihistaminiki in/ali kortikosteroidi) ali znižala povišano telesno temperaturo (antipiretiki). Najbolj pogosti simptomi reakcij, povezanih z infundiranjem, so vključevali zvišano telesno temperaturo, mrzlico, izpuščaj, koprivnico in zasoplost.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vnetje žrela
- zamašen nos

- gastroenteritis
- počasni refleksi
- glavobol
- očesno vnetje
- motne oči
- poslabšan sluh
- visok krvni tlak
- izbokel popek
- bruhanje
- siljenje na bruhanje
- srbenje
- bolečine (vključno z bolečino v ušesih, trebuhu, sklepih, prsnem košu)
- splošno slabo počutje

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- tremor
- nizek krvni tlak
- kašelj
- zasoplost
- rdečina kože

Drugi neželeni učinki z neznano pogostnostjo:

- šok
- ščemenje kože
- upočasnen srčni utrip
- hitrejši srčni utrip
- modrikava koža
- bledica kože
- nizka raven kisika v krvi
- hitro dihanje

Če opazite kateri koli simptom ali simptome, ki niso navedeni v tem navodilu, to takoj povejte svojemu zdravniku. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje tega zdravila

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Naglazyme ne smete prejeti po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali poleg oznake Upor. do: Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vial:

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Razredčene raztopine: Dokazano je bilo, da je pripravljena raztopina pri sobni temperaturi (23 °C - 27 °C) kemijsko in fizikalno stabilna do 4 dni.

Z mikrobiološkega vidika je treba Naglazyme uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine odgovoren uporabnik. Praviloma shranjevanje ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C in nadaljnjih 24 ur pri sobni temperaturi (23 °C - 27 °C) v fazi dajanja zdravila.

Ne vzemite zdravila Naglazyme, če opazite vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Naglazyme

- Zdravilna učinkovina je galsulfaza. Vsak ml raztopine vsebuje 1 mg galsulfaze. Vsaka 5 ml viala vsebuje 5 mg galsulfaze. Galsulfaza je rekombinantna oblika humane N-acetilgalaktozamin-4-sulfataze, ki jo pridobijo iz gensko spremenjenih ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO).
- Pomožne snovi so: natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

Izgled zdravila Naglazyme in vsebina pakiranja

Naglazyme je na razpolago kot koncentrat za raztopino za infundiranje. Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena raztopina mora biti brez vidnih delcev. Raztopino je treba pred pričetkom infuzije rahlo pretresti.

Velikosti pakiranja: 1 ali 6 vial. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irška

Izdelovalec

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irška

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>. Kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

<----->
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena spodaj.

Vsaka viala Naglazyma je namenjena samo za enkratno uporabo. Koncentrat za raztopino za infundiranje mora biti po aseptičnem postopku razredčen z izotonično raztopino natrijevega klorida 0,9% za infundiranje. Priporočljivo je, da se razredčena raztopina Naglazyma aplicira bolnikom z infuzijskim setom, ki je opremljen z 0,2 μ m "in-line" filtrom.

Vsa neporabljena količina zdravila ali odpadni material morata biti odstranjena v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava Naglazyme raztopine za infundiranje (po aseptičnem postopku)

Število vial, ki jih bo treba razredčiti, se določi na osnovi bolnikove telesne mase in vzame iz hladilnika približno 20 minut pred pripravo, da lahko do priprave dosežejo sobno temperaturo.

Pred redčenjem se je treba za vsako vialo prepričati, da ne vsebuje vidnih delcev in da ni razbarvana. Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do blede rumena raztopina mora biti brez vidnih delcev.

Iz 250 ml vsebnika z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za infundiranje se potegne in zavrže takšen volumen raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%), kot znaša celoten, na telesno maso bolnika preračunani volumen Naglazyma. Za bolnike, ki so občutljivi na volumsko preobremenitev in tehtajo manj kakor 20 kg, je treba uporabiti 100 ml vsebnike infuzijske raztopine natrijevega klorida in v tem primeru zmanjšati hitrost infuzije tako, da celotna infuzija ne traja manj

kot 4 ure. Pri uporabi vsebnikov s 100 ml se lahko volumen zdravila Naglazyme dodaja neposredno v infuzijsko vrečko.

Volumen Naglazyma je treba počasi dodajati infuzijski raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%).

Raztopino je treba pred pričetkom infuzije rahlo pretresti.

Pred redčenjem se je treba prepričati, da raztopina ne vsebuje vidnih delcev. Uporabiti se sme samo bistro in brezbarvno raztopino brez vidnih delcev.