



Simpozij trajnog medicinskog
usavršavanja liječnika

PREPOZNAVANJE RIJETKIH BOLESTI OD NOVOROĐENAČKOG DOBA DO PRVE SUMNJE NA BOLEST

28. veljače 2023.
Rijeka / Hotel Bonavia

PROGRAM

Voditelji:

izv. prof. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, dr.med.

izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.

Simpozij će biti bodovan od strane Hrvatske
liječničke komore s 9 bodova za aktivne sudionike
i sa 7 bodova za pasivne sudionike.

KBCRI
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA
Klinika za pedijatriju

FZSR

Poštovane kolegice i poštovani kolege, dragi prijatelji,

28. veljače obilježava se Međunarodni dan rijetkih bolesti zbog potrebe senzibilizacije društva i upoznavanja s teškoćama s kojima se susreću oboljeli. Zajedničko im je da se obično kasno dijagnosticiraju, kako zbog nedostatnog znanja medicinskih stručnjaka, tako i zbog činjenice da je dijagnostika nerijetko skupa i teže dostupna, pogotovo u manjim zemljama koje se u dijagnostici rijetkih poremećaja oslanjaju na dijagnostiku ustanova u inozemstvu. Kasna dijagnoza može dovesti do nepopravljivih posljedica i komplikacija osnovne bolesti što otežava liječenje i značajno utječe na prognozu bolesti. Međutim, informacije o specifičnim rijetkim bolestima često su i dalje teško dostupne, pa je potreba za ovim znanjem prisutna ne samo kod pacijenata i njihovih obitelji, nego i među stručnjacima i tijelima državne uprave. Ipak, ukoliko se otkriju na vrijeme, mnoge od ovih bolesti mogu se uspješno liječiti i kontrolirati.

Ovaj simpozij se organizira u cilju edukacije liječnika, prvenstveno liječnika koji su u prvom kontaktu sa svojim pacijentima, kako bi na vrijeme prepoznali, posumnjali na rijetku bolest i na taj način ubrzali vrijeme postavljanje dijagnoze, čime se započinje pravovremeno liječenje. Posljedice netočno ili kasno postavljene dijagnoze mogu biti vrlo ozbiljne, što može ostaviti ozbiljne posljedice na tjelesno i mentalno zdravlje pacijenta.

Nadamo se da ćete uživati u simpoziju te da će interakcija s kolegama potaknuti kreativnu razmjenu ideja te nam omogućiti da proširimo svoja saznanja i izgradimo čvršće stručne stavove u našoj struci.

Na kraju, Rijeka kao jedan od najljepših gradova na Mediteranu, nudi prijateljsku i srdačnu atmosferu, zajedno uz svoju arhitekturu i bogatu kulturu. Radujemo se što ste svojim dolaskom učinili ovaj naš skup vrijednijim.

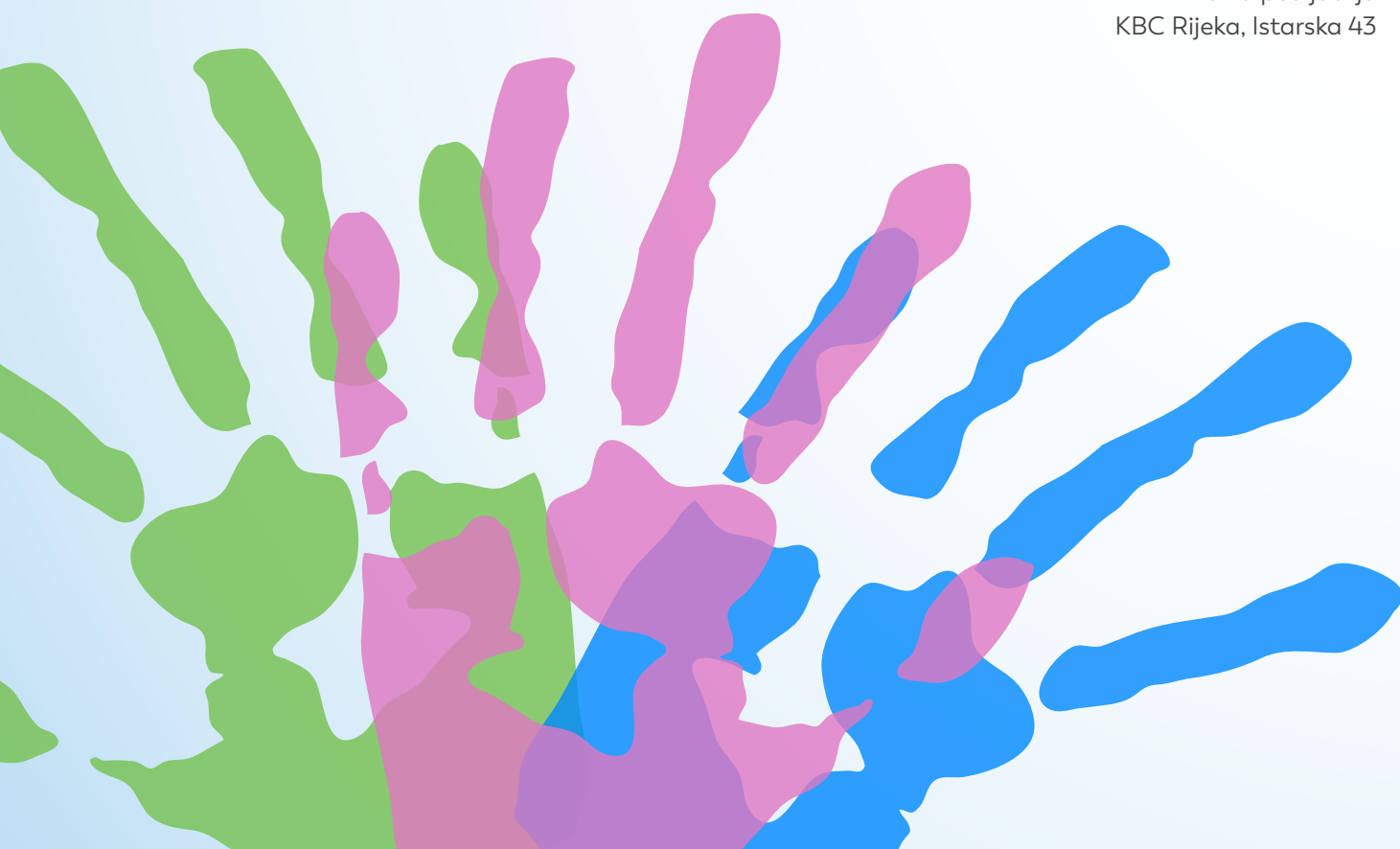
Dobro nam došli!

Izv. prof. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija

Specijalist pedijatrije, subspecijalist neuropedijatrije

Klinika za pedijatriju

KBC Rijeka, Istarska 43



PROGRAM

**PREPOZNAVANJE
RIJETKIH BOLESTI
OD NOVOROĐENAČKOG DOBA
DO PRVE SUMNJE NA BOLEST**
PROGRAM

13:30-14:00

Rijetke bolesti, novorođenački probir

izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

14:00-14:30

Prepoznavanje spinalne mišićne atrofije u rodilištu

prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.

14:30-15:00

EMNG u dijagnostici neuromišićnih bolesti

izv. prof. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, dr. med.

15:00-15:30

Kada posumnjati na AADC u svakodnevnoj kliničkoj praksi?

Ivana Kolić, dr. med.

15:30-16:00

Kasni oblik Pompeove bolesti – kako je što ranije prepoznati

prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.

16:00-16:30

Pauza za kavu

16:30-17:00

Što je mukopolisaharidoza tip IVA, kako je rano prepoznati?

Senka Šerifi, dr. med.

17:00-17:30

Ahondroplazija – rano prepoznavanje i mogućnosti liječenja

mr. sc. Ivona Butorac Ahel, dr. med.

17:30-18:00

Rana dijagnoza neuronske ceroidne lipofuscinoze tip 2

dr. sc. Jelena Radić Nišević, dr. med.

18:00-18:30

Izazovi u postavljanju dijagnoze Duchennove mišićne distrofije

izv. prof. dr. sc. Radenka Kuzmanić Šamija, dr. med.


PREPOZNAVANJE
RIJETKIH BOLESTI
OD NOVOROĐENAČKOG DOBA
DO PRVE SUMNJE NA BOLEST
PROGRAM



BIOMARIN®



Swixx  **BioPharma**
Modern Medicines for All



CK test* može pomoći
pri odgovoru na neka
VELIKA pitanja

Pomislite na CK test

Zaostajanje u razvoju?
Napravite CK test još danas.

ZAOSTAJANJE U RAZVOJU?

Duchenneova mišićna distrofija (DMD) je rijetka genetska bolest koja uzrokuje progresivno oštećenje i propadanje mišića^{1,2}

Rani znakovi i simptomi:

- Zaostajanje u razvoju motoričkih funkcija^{1,2,3}
- Poteškoće kod podizanja (na noge) ili kasniji početak hoda (do dobi od 18 mjeseci)^{1,4}
- Usporeni razvoj govora i/ili zaostajanje u kognitivnom razvoju^{1,2,3}

NAPRAVITE CK TEST^{2,4}

- CK test je brza, jednostavna i jeftina krvna pretraga⁴
- Povišena vrijednost CK testa upućuje na oštećenje mišića i znak je neke neuromišićne bolesti²
- Bolesnike koji imaju povišenu vrijednost CK ili kašnjenje u razvoju treba uputiti specijalistu za neuromuskularne bolesti.^{1,3,4}

RANO POSTAVLJANJE DIJAGNOZE JE PRESUDNO ZA PRISTUP PRAVOJ TERAPIJI I SKRBI ZA BOLESNIKA^{1,2}

*CK test = krvna pretraga određivanja razine kreatin kinaze (engl. *creatine kinase*, CK)



Reference: 1. Birnkrant DJ, et al. *Lancet Neurol.* 2018;17:251-267. 2. van Ruiten HJ, et al. *Arch Dis Child.* 2014;99:1074-1077. 3. Aartsma-Rus A, et al. *J Pediatr.* 2019;204:305-313.e14. 4. National Task Force for Early

Identification of Childhood Neuromuscular Disorders. Guide for primary care providers. Available at: <https://child-muscleweakness.org/wp-content/uploads/2019/05/PrimaryCareProviderPacket.pdf> (Accessed: srpanj 2021).

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Budite korak ispred – otkrijte rano CLN2

Neuronska ceroidna lipofuscinoza tipa 2 (CLN2) je pedijatrijski neurodegenerativni poremećaj s brзом progresijom koji je moguće liječiti, a očituje se kroz epileptičke napadaje i zaostajanje u razvoju govora kao tipične rane znakove i simptome.¹

Ubrzajte ranu dijagnozu tako da prepoznate tipične rane znakove i simptome CLN2.



Dvije godine je predugo: rana dijagnoza je ključna



Novonastali, neprovocirani napadaji¹

- Počinju između 2. i 4. godine života
- Najčešće generalizirani toničko-klonički, miklonički ili atonički napadaji
- Djeca često dobiju pogrešnu dijagnozu epilepsije bez daljnje obrade za CLN2²



Rano zaostajanje u razvoju govora¹

- Zaostajanje u razvoju govora jedan je od najranijih simptoma
- 83% djece s CLN2 ima rano zaostajanje u razvoju govora³



Poremećaji kretanja¹

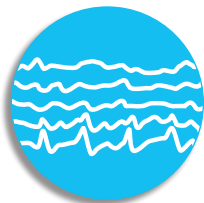
- Ataksija
- Epileptički i neepileptički mioklonus
- Distonija
- Spastičnost



Zaostajanje u razvoju²

- Kašnjenje u postizanju ključnih točaka u praćenju razvoja

NE ČEKAJTE gubitak vida da biste postavili dijagnozu CLN2



Nepravilnosti u EEG-u^{1,4}

- Fotoparoksizmalni odgovor (PPR) na niskofrekvencijsku (1–3 Hz) intermitentnu svjetlosnu stimulaciju (IPS)
- Niskofrekvencijski (1–3 Hz) IPS u mnogim slučajevima izaziva pojavu okcipitalnih šiljaka visoke amplitude



Nepravilnosti u MR-u¹

- Cerebelarna atrofija i periventrikularni hiperintenziteti bijele tvari

TESTIRAJTE bolesnika na CLN2 čim vidite BILO KOJI od ovih nespecifičnih ranih znakova

Ne čekajte — ISKLJUČITE ILI POTVRDITE CLN2 enzimskim ili molekularnim testiranjem

Laboratorijska je dijagnoza CLN2 jednostavna²

Zlatni standard za dijagnozu je dokaz nedostatka aktivnosti enzima TPP1 i opažanje patogenih mutacija u svakom alelu gena *CLN2/TPP1* (u *trans* formi).²



Enzimski test za procjenu aktivnosti enzima TPP1, poput testa iz suhe kapi krvi (DBS), ima dijagnostičku vrijednost kada je u skladu s kliničkim znakovima CLN2 ili ako je potvrđen molekularnom analizom.²



Molekularno testiranje gena *CLN2/TPP1* uključeno je u brojne komercijalno dostupne genske panele temeljene na simptomima (npr. epilepsija) i panelima bolesti (npr. NCL, LSD).²

Dijagnostički postupnik CLN2²



Preuzeto od Fietz et al. 2016.

*Mogu biti potrebne dodatne kliničke procjene, kao što su MR mozga, OCT/VEP/ERG/FA i EM biopsija. †Aktivnost enzima TPP1 može se mjeriti u vrstama uzoraka kao što su suhe kapi krvi ili slina. Uz TPP1 korisno je ispitati i aktivnost enzima PPT1 (bolest CLN1). ‡Testiranje aktivnosti enzima TPP1 u drugim vrstama uzoraka također može imati dijagnostičku vrijednost. §Uključuje sekvenciranje pojedinačnih gena, genske panele ili sekvenciranje cijelih eksona/genoma.

Za dijagnozu CLN2 treba koristiti enzimske i/ili molekularne testove²

Više o CLN2 saznajte na www.CLN2connection.eu

EEG, elektroencefalogram; EM, elektronska mikroskopija; ERG, elektroretinogram; FA, fluoresceinska angiografija; IPS, intermitentna svjetlosna stimulacija (*intermittent photo stimulation*); LSD, lizosomski poremećaj nakupljanja (*lysosomal storage disorder*); MR, magnetska rezonancija; NCL, neuronalna ceroidna lipofuscinoza; OCT, okularna koherentna tomografija (*ocular coherence tomography*); PPT1, palmitoil-protein tioesteraza; VEP, vidno evocirani potencijal.

Literatura: 1. Williams RE, et al. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102–112. 2. Fietz M et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:160–167. 3. Nickel M et al. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(8):582–590. 4. Specchio N, et al. *Epilepsia.* 2017;58(8):1380–1388.

B:OMARIN®

©2020 BioMarin International Ltd. Sva prava pridržana.
EU/CLN2/1001 Studeni 2020.

www.CLN2connection.eu

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

AKO DIJETE NE MOŽE DRŽATI KORAK SA SVOJIM VRŠNJACIMA VRIJEME JE DA GA TESTIRATE NA POMPEOVU BOLEST.

↑CK

Manja fizička
izdržljivost

↑ALT, AST

Skolioza

Brzo umaranje



Slabija
motorika

KASNI OBLIK POMPEOVE BOLESTI U DJEČJOJ DOBI^{1,2}

CK - enzim kreatin kinaza

ALT - enzim alanin aminotransferaza

AST - enzim aspartat aminotransferaza

POMPEOVA
bolest

Swixx  **BioPharma**
Modern Medicines for All

sanofi

Reference: 1. van Capelle CI, van der Meijden JC, van den Hout JMP, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):65.doi:10.1186/s13023-016-0442-y.
2. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Priya S. Kishnani et al. Pompe disease diagnosis and management guideline, ACMG Practice Guideline, May 2006 Vol. 8 No. 5

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Swixx BioPharma d.o.o. | Damira Tomljanovića-Gavrana 15 | 10000 Zagreb

PM-HR-2022-3-599; Datum odobrenja materijala: 3/2022



**OMOGUĆITE
im više**

**u
SMA**



SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA SPINRAZA

Naziv lijeka: Spinraza 12 mg otopina za injekciju **Djelatna tvar:** nusinersen **Terapijske indikacije:** Spinraza je indicirana za liječenje spinalne mišićne atrofije uzrokovane mutacijom na kromosomu 5q. **Doziranje i način primjene:** Liječenje lijekom Spinraza smije započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju spinalne mišićne atrofije (SMA). Odluku o liječenju treba temeljiti na individualiziranoj stručnoj procjeni očekivanih koristi od liječenja za svakog pojedinog bolesnika, uravnoteženih u odnosu na mogući rizik od liječenja lijekom Spinraza. Bolesnici s izraženom hipotonijom i respiratornim zatajenjem pri rođenju, u kojih lijek Spinraza nije ispitan, možda neće imati klinički značajnu korist zbog teškog nedostatka proteina za preživljenje motoričkih neurona (engl. *survival motor neuron*, SMN). **Doziranje:** Preporučeno doziranje je 12 mg (5 ml) po primjeni. Liječenje lijekom Spinraza potrebno je započeti što prije nakon postavljene dijagnoze, s 4 udarne doze 0., 14., 28. i 63. dana. Nakon toga potrebno je primjenjivati dozu održavanja jedanput svaka 4 mjeseca. **Trajanje liječenja:** Nema dostupnih informacija o dugoročnoj djelotvornosti ovoga lijeka. Potrebu za nastavkom terapije potrebno je redovito provjeravati i razmatrati za pojedinog bolesnika, ovisno o njegovoj kliničkoj slici i odgovoru na terapiju. **Propuštene ili zakašnjele doze:** Ako se zakasni ili propusti udarna doza ili doza održavanja, lijek Spinraza je potrebno primijeniti prema rasporedu u tablici 1 u SPC-u (za više informacija vidjeti SPC, dio 4.2). **Posebne populacije: Oštećenje funkcije bubrega:** Nusinersen nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije ustanovljena te ih je potrebno pažljivo pratiti. **Oštećenje funkcije jetre:** Nusinersen nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Nusinersen se ne metabolizira putem sustava enzima citokroma P450 u jetri pa je, stoga, malo vjerojatno da će biti potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. **Način primjene:** Spinraza se primjenjuje intratekalno putem lumbalne punkcije. Liječenje moraju provoditi zdravstveni radnici s iskustvom u izvođenju lumbalne punkcije. Spinraza se primjenjuje kao intratekalna bolus injekcija tijekom 1 do 3 minute pomoću igle za spinalnu anesteziju. Injekcija se ne smije dati u područjima kože na kojima postoje znakovi infekcije ili upale. Prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se izvući volumen cerebrospinalnog likvora koji odgovara volumenu lijeka Spinraza koji će se ubrizgati. Možda će biti potrebna sedacija da bi se primijenila Spinraza, na što će ukazati kliničko stanje bolesnika. Može se razmotriti intratekalna primjena lijeka Spinraza vođena ultrazvukom (ili drugim slikovnim tehnikama), osobito u mlađih bolesnika i bolesnika sa skoliozom. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi: Postupak lumbalne punkcije:** Postoji rizik od nuspojava povezanih s postupkom lumbalne punkcije (npr. glavobolja, bol u leđima, povraćanje). Potencijalne teškoće povezane s ovim putem primjene mogu se opaziti u vrlo mladih bolesnika i onih sa skoliozom. Prema odluci liječnika, može se razmotriti upotreba ultrazvuka ili druge slikovne tehnike kao pomoć pri intratekalnoj primjeni lijeka Spinraza. **Trombocitopenija i poremećaji koagulacije:** Poremećaji koagulacije i trombocitopenija, uključujući akutnu tešku trombocitopeniju, opaženi su nakon primjene drugih supkutano ili intravenski primijenjenih protusmjernih oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, prije primjene lijeka Spinraza preporučuje se provesti laboratorijske testove trombocita i koagulacije. **Bubrežna toksičnost:** Bubrežna toksičnost opažena je nakon primjene drugih supkutano i intravenski primijenjenih protusmjernih oligonukleotida. Ako je klinički indicirano, preporučuje se određivanje proteina u mokraći (po mogućnosti iz uzorka prve jutarnje mokraće). Kod trajno povišene razine proteina u mokraći potrebno je razmotriti potrebu za daljnjom procjenom. **Hidrocefalus:** Zabilježeni su slučajevi neopstruktivnog hidrocefalusa koji nije bio povezan s meningitisom ili krvarenjem u bolesnika liječenih nusinersenom nakon stavljanja lijeka u promet. Nekim je bolesnicima bio ugrađen ventrikuloperitonealni drenažni sustav (šant, engl. *shunt*). U bolesnika sa smanjenom razinom svijesti potrebno je uzeti u obzir mogućnost hidrocefalusa te provesti odgovarajući pregled. Koristi i rizici liječenja nusinersenom u bolesnika s ventrikuloperitonealnim drenažnim sustavom za sada nisu poznati pa je potrebno pažljivo razmotriti nastavak liječenja. **Pomoćne tvari:** Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici od 5 ml, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (39 mg) kalija po bočici od 5 ml, tj. zanemarive količine kalija. **Nuspojave:** Procjena sigurnosti lijeka Spinraza temelji se na podacima bolesnika iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće nuspojave povezane s primjenom lijeka Spinraza bile su glavobolja*, povraćanje*, bol u leđima*. *Nuspojave za koje se smatra da su povezane s lumbalnom punkcijom i mogu se smatrati manifestacijama postpunkcijskog sindroma (poslije lumbalne punkcije). Prije propisivanja lijeka molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. **Način izdavanja:** Lijek se izdaje na ograničeni recept. **Nositelj odobrenja:** Biogen Netherlands B.V. Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemska **Broj odobrenja:** EU/1/17/1188/001 **Datum revizije teksta:** siječanj, 2022.

Biogen Pharma d.o.o., Savska cesta 32, 10000 Zagreb, Hrvatska. tel.: 01 775 73 22.

Prije propisivanja lijeka SPINRAZA te za više informacija molimo pročitajte zadnje odobreni sažetak opisa svojstava lijeka uputu o lijeku koje možete dobiti u poduzeću Biogen Pharma d.o.o. i na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: www.ema.europa.eu.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE. Datum sastavljanja: ožujak 2021. Biogen-159929



zolgensma[®] ▼

(onasemnogen abeparvovek)

Kontinuirana i dugotrajna ekspresija SMN proteina nakon jednokratne primjene lijeka.¹

HZZO SMJERNICA

Zolgensma

Za primjenu u liječenju djece, u dobi do dvije godine života i tjelesne težine od 2,6 do 13,5 kg, kod bolesnika s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s utvrđenom bialelnom mutacijom gena SMN1 i s kliničkom dijagnozom SMA tipa 1 ili kod bolesnika s 5q SMA s utvrđenom bialelnom mutacijom gena SMN1 i do 2 kopije gena SMN2.²

SMN protein, protein za preživljavanje motoneurona
Literatura: 1. Zolgensma, Novartis Gene Therapies EU Limited, zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka. 2. Osnovna lista lijekova u primjeni od 01.01.2023.

Sastavni dio ovog materijala je zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka koji možete pronaći na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/. Molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku.

Za sve dodatne obavijesti obratite se na: Novartis Hrvatska d.o.o., Radnička cesta 37b, 10000 Zagreb, tel. 01/6274 220, novartis.hrvatska@novartis.com
Datum sastavljanja: 14.02.2023. / Broj odobrenja materijala: HR2302140700

Samo za zdravstvene radnike

KRATKI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA¹:

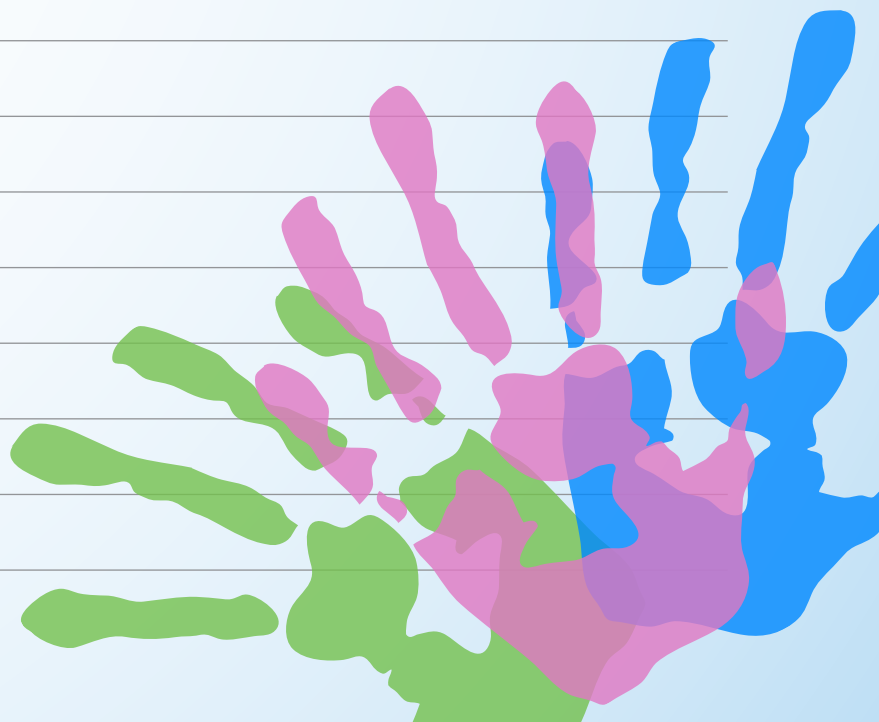
▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Naziv lijeka i međunarodni naziv djelatne tvari: Zolgensma 2×10^{13} vektorskih genoma/ml otopina za infuziju (onasemnogen abeparvovek). **Terapijske indikacije:** Zolgensma je indicirana u liječenju: bolesnika s 5q spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) s bialelnom mutacijom gena *SMN1* i s kliničkom dijagnozom SMA tipa 1, ili bolesnika s 5q SMA s bialelnom mutacijom gena *SMN1* i do 3 kopije gena *SMN2*. **Doziranje i način primjene:** Liječenje treba započeti i primijeniti u kliničkim centrima i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika sa SMA. Prije primjene onasemnogen abeparvoveka, potrebno je provesti početne laboratorijske pretrage, uključujući: testiranje na prisutnost protutijela na AAV9 korištenjem prikladno validiranog testa; funkciju jetre: ALT, AST i ukupni bilirubin; kreatinin; kompletnu krvnu sliku (uključujući hemoglobin i broj trombocita) i troponin I. Potrebno je razmotriti potrebu stalnog nadzora funkcije jetre, broja trombocita i troponina I nakon primjene i potrebu liječenja kortikosteroidima prilikom određivanja vremena liječenja onasemnogen abeparvovekom. U slučaju akutnih ili kroničnih nekontroliranih aktivnih infekcija, liječenje treba odgoditi dok se infekcija nije povukla ili obuzdala (vidjeti dio Imunomodulatorni režim). **Doziranje:** Samo za jednodoznu intravensku infuziju. Bolesnici će dobiti nazivnu dozu od $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvoveka. Ukupni volumen se određuje prema tjelesnoj težini bolesnika. Tablica s preporučenim doziranjem prema tjelesnoj težini bolesnika između 2,6 kg i 21 kg navedena je u sažetku opisa svojstava lijeka. **Imunomodulatorni režim:** Nakon primjene onasemnogen abeparvoveka javlja se imunološki odgovor na kapsidu AAV9. To može dovesti do porasta razine jetrenih aminotransferaza, porasta razine troponina I, ili smanjenog broja trombocita. Za ublažavanje imunološkog odgovora preporučuje se imunomodulacija kortikosteroidima. Kada je to izvedivo, raspored cijepjenja bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena kortikosteroida, prije i nakon infuzije onasemnogen abeparvoveka. Prije započinjanja imunomodulatornog režima i prije primjene onasemnogen abeparvoveka, potrebno je provjeriti imaju li bolesnici simptoma aktivnih infekcija bilo koje prirode. Počevši 24 sata prije infuzije onasemnogen abeparvoveka preporučuje se započinjanje imunomodulatornog režima pridržavajući se sljedećeg rasporeda. Odstupanje od tih preporuka moguće je prema odluci nadležnog liječnika. **Prije infuzije:** 24 sata prije onasemnogen abeparvoveka - prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ili ekvivalentno ako se primijeni drugi kortikosteroid). **Nakon infuzije:** 30 dana (uključujući dan primjene onasemnogen abeparvoveka) - prednizolon peroralno 1 mg/kg/dan (ili ekvivalentno ako se primijeni drugi kortikosteroid). Nakon čega slijedi 28 dana: - *Za bolesnike s urednim nalazima (normalni klinički pregled, ukupni bilirubin i čije su vrijednosti ALT-a i AST-a ispod 2 x gornje granice normale (GGN)) na kraju razdoblja od 30 dana* - sistemski kortikosteroidi trebaju se postepeno smanjivati; smanjivanje prednizolona (ili ekvivalenta ako se primijeni drugi kortikosteroid), npr. 2 tjedna pri 0,5 mg/kg/dan i zatim 2 tjedna pri 0,25 mg/kg/dan prednizolona peroralno **ili** - *Za bolesnike s poremećajem funkcije jetre na kraju razdoblja od 30 dana: nastavljajte dok vrijednosti AST-a i ALT-a nisu ispod 2 x GGN i dok se sve druge procjene ne vrate u normalan raspon, nakon čega slijedi smanjivanje doze tijekom 28 dana ili duže, ako je potrebno* - sistemski kortikosteroidi (ekvivalentno prednizolonu peroralno pri 1 mg/kg/dan); sistemski kortikosteroidi trebaju se postepeno smanjivati. **Potrebno je pratiti funkciju jetre tijekom najmanje 3 mjeseca nakon infuzije onasemnogen abeparvoveka.** Potrebno se savjetovati s pedijatrijskim gastroenterologom ili hepatologom ako bolesnici ne odgovore adekvatno na ekvivalent od 1 mg/kg/dan prednizolona peroralno. Ako se oralna terapija kortikosteroidima ne podnosi, mogu se razmotriti intravenski kortikosteroidi prema kliničkoj indikaciji. Ako liječnik primijeni drugi kortikosteroid umjesto prednizolona, potrebno je primijeniti slično razmatranje i pristup za smanjivanje doze nakon 30 dana, prema potrebi. **Posebne populacije: Oštećenje funkcije bubrega:** Sigurnost i djelotvornost onasemnogen abeparvoveka nisu utvrđene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i potrebno je pažljivo razmotriti liječenje onasemnogen abeparvovekom. Ne bi smjela doći u obzir prilagodba doze. **Oštećenje funkcije jetre:** Bolesnici s razinama ALT-a, AST-a ili ukupnog bilirubina (osim zbog neonatalne žutice) $>2 \times$ GGN nisu ispitivani u kliničkim ispitivanjima s onasemnogen abeparvovekom. Potrebno je pažljivo razmotriti liječenje onasemnogen abeparvovekom u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Ne bi smjela doći u obzir prilagodba doze. **Genotip OSMN1/1SMN2:** Ne bi smjela doći u obzir prilagodba doze u bolesnika s bialelnom mutacijom *SMN1* gena i samo jednom kopijom *SMN2*. **Anti-AAV9 protutijela:** Prilagodba doze ne bi smjela doći u obzir u bolesnika s početnim titrima anti-AAV9 protutijela iznad 1:50. **Pedijatrijska populacija:** Sigurnost i djelotvornost onasemnogen abeparvoveka u nedonoščadi prije dostizanja pune gestacijske dobi nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Potrebno je pažljivo razmotriti primjenu onasemnogen abeparvoveka jer istodobno liječenje kortikosteroidima može štetno utjecati na neurološki razvoj. Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika u dobi od 2 godine i više ili tjelesne težine iznad 13,5 kg. Sigurnost i djelotvornost onasemnogen abeparvoveka u tih bolesnika nisu ustanovljene. Ne bi smjela doći u obzir prilagodba doze. **Način primjene:** Za intravensku primjenu. Onasemnogen abeparvovek se primjenjuje kao jednodozna intravenska infuzija. Treba se primijeniti infuzijskom pumpom (perfuzorom) kao pojedinačna intravenska infuzija sporom infuzijom tijekom približno 60 minuta. Lijek se ne smije primijeniti brzom intravenskom injekcijom ili intravenskim bolusom. Preporučuje se uvođenje drugog (sporednog) katetera u slučaju začepjenja primarnog katetera. Nakon dovršetka infuzije, linija se treba isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida za injekciju. **Mjere opreza pri rukovanju ili primjeni lijeka:** Ovaj lijek sadrži genetski modificirani organizam. Zdravstveni radnici stoga trebaju poduzeti prikladne mjere opreza (korištenje rukavica, zaštitnih naočala, laboratorijske kute dugih rukava) pri rukovanju ili primjeni lijeka. Za detaljne upute o pripremi, rukovanju, slučajnom izlaganju i zbrinjavanju (uključujući pravilno rukovanje tjelesnim izlučevinama) onasemnogen abeparvoveka, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** **Sljedivost:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. **Prethodno postojeći imunitet na AAV9:** Stvaranje anti-AAV9 protutijela može nastati nakon prirodnog izlaganja. Provedeno je nekoliko ispitivanja o prevalenciji protutijela na AAV9 u općoj populaciji koja pokazuju niske stope prethodnog izlaganja AAV9 u pedijatrijskoj populaciji. Bolesnike treba testirati na prisutnost protutijela na AAV9 prije infuzije onasemnogen abeparvoveka. Može se obaviti ponovno testiranje ako su prijavljeni titri protutijela na AAV9 iznad 1:50. Još nije poznato može li se onasemnogen abeparvovek sigurno i učinkovito primijeniti, i u kojim uvjetima, u prisutnosti anti-AAV9 protutijela iznad 1:50. **Uznapredovali SMA:** Budući da SMA rezultira progresivnim i ireverzibilnim oštećenjem motoričkih neurona, korist onasemnogen abeparvoveka u simptomatskih bolesnika ovisi o stupnju opterećenja bolešću u vrijeme liječenja, pri čemu ranije liječenje rezultira mogućom većom koristi. Iako simptomatski bolesnici s uznapredovalim SMA neće postići isti ukupni razvoj motoričke sposobnosti kao nezahvaćeni zdravi vršnjaci, mogu imati

kliničke koristi od zamjenske genske terapije, ovisno o napredovanju bolesti u vrijeme liječenja. Nadležni liječnik treba uzeti u obzir da su koristi ozbiljno smanjene u bolesnika s jakom mišićnom slabosti i sa zatajivanjem disanja, bolesnika na trajnoj ventilaciji i u bolesnika koji ne mogu gutati. Omjer koristi i rizika onasemnogen abeparovoka u bolesnika s uznapredovalim SMA, održavanima na životu uz pomoć trajne ventilacije i bez sposobnosti napredovanja nije utvrđena. **Imunogenost:** Nakon infuzije onasemnogen abeparovoka javlja se imunološki odgovor na kapsidu AAV9, uključujući stvaranje protutijela na kapsidu AAV9 usprkos imunomodulatornom režimu, i imunološki odgovor posredovan T-limfocitima. Sistemski imunološki odgovor, uključujući imunološki posredovanu hepatotoksičnost, koji se općenito manifestira kao povišene razine ALT-a i/ili AST-a i ponekad kao akutna ozbiljna ozljeda jetre ili akutno zatajenje jetre, prijavljen je tijekom primjene onasemnogen abeparovoka. Imunološki -posredovana hepatotoksičnost i može zahtijevati prilagođavanje imunomodulatornog režima, uključujući duže trajanje, povećanu dozu ili produljeno smanjivanje doze kortikosteroida. **Hepatotoksičnost:** Primjena vektora AAV može rezultirati porastom razine aminotransferaza, što može biti ozbiljno. Pojavile su se akutna ozbiljna ozljeda jetre i akutno zatajenje jetre. Bolesnici s prethodno postojećim oštećenjem funkcije jetre ili akutnom virusnom infekcijom jetre mogu imati povećan rizik od akutne ozbiljne ozljede jetre. Prije infuzije, potrebno je procijeniti funkciju jetre svih bolesnika kliničkim pregledom i laboratorijskim pretragama (npr. jetrene aminotransferaze AST i ALT te ukupni bilirubin). Radi ublažavanja mogućih porasta razine aminotransferaza, svim bolesnicima treba primijeniti sistemski kortikosteroid prije i nakon infuzije onasemnogen abeparovoka. Treba nadzirati funkcije jetre u trajanju od najmanje 3 mjeseca nakon infuzije. Treba pažljivo procijeniti rizike i koristi infuzije onasemnogen abeparovoka u odnosu na rizik od neliječenja bolesnika u bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem jetrene funkcije. Potrebno je procijeniti razinu AST-a/ALT-a/ukupnog bilirubina jednom tjedno tijekom 30 dana i svakih dva tjedna tijekom dodatnih 60 dana nakon primjene onasemnogen abeparovoka do kraja razdoblja smanjivanja doze kortikosteroida, ili dulje po potrebi. Smanjivanje doze prednizolona ne smije doći u obzir dok razine AST-a/ALT-a nisu manje od $2 \times$ GGN. **Trombocitopenija:** Prolazna smanjenja u broju trombocita, od kojih su neka zadovoljila kriterije za trombocitopeniju, zapažena su u kliničkim ispitivanjima onasemnogen abeparovoka. U većini slučajeva, najniža vrijednost trombocita pojavila se u prvom tjednu nakon infuzije onasemnogen abeparovoka. Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi s brojem trombocita $<50 \times 10^9/L$ koji su se pojavili unutar dva tjedna od primjene. Potrebno je utvrditi broj trombocita prije infuzije onasemnogen abeparovoka i potrebno ga je pažljivo pratiti unutar prva dva tjedna nakon infuzije te redovito nakon toga, svakog tjedna tijekom prvog mjeseca i svakog drugog tjedna tijekom drugog i trećeg mjeseca dok se broj trombocita ne vrati na početne vrijednosti. **Trombotična mikroangiopatija:** U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je pojava slučajeva trombotične mikroangiopatije (TMA) otprilike jedan tjedan nakon infuzije onasemnogen abeparovoka. TMA je akutno i životno-ugrožavajuće stanje koje je karakterizirano trombocitopenijom i mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom. Također je uočena akutna ozljeda bubrega. U nekim slučajevima, prijavljena je istodobna aktivacija imunološkog sustava (npr. infekcije, cijepjenja). Trombocitopenija je glavno obilježje TMA, stoga se broj trombocita mora pažljivo pratiti unutar prva dva tjedna nakon infuzije i redovito nakon toga (vidjeti odlomak „Trombocitopenija“). U slučaju trombocitopenije, potrebno je provesti dodatnu procjenu koja uključuje dijagnostičko ispitivanje hemolitičke anemije i oštećenja funkcije bubrega. Ako bolesnici imaju kliničke znakove, simptome ili laboratorijske nalaze koji ukazuju na TMA, potrebno je odmah konzultirati specijalista radi zbrinjavanja TMA prema kliničkoj indikaciji. Njegovatelj treba biti informiran o znakovima i simptomima TMA te ih je potrebno uputiti da zatraže hitnu liječničku pomoć u slučaju pojave takvih simptoma. **Povišena razina troponina I:** Primijećeni su porasti u razinama srčanog troponina I nakon infuzije onasemnogen abeparovoka. Povišene razine troponina I izmjerene u nekih bolesnika mogu ukazivati na moguću ozljedu tkiva miokarda. Na temelju tih nalaza i zapažene kardiotoksičnosti u miševa, potrebno je utvrditi razine troponina I prije infuzije onasemnogen abeparovoka i pratiti ih tijekom najmanje 3 mjeseca nakon infuzije onasemnogen abeparovoka ili dok se razine ne vrate unutar normalnog referentnog raspona za bolesnike sa SMA. Razmotrite savjetovanje s kardiologom po potrebi. **Imunomodulatorni režim:** Imunomodulatorno liječenje ne smije se započeti kada postoje aktivne infekcije, bilo da su akutne (kao što su akutne infekcije dišnog sustava ili akutni hepatitis) ili nekontrolirane kronične infekcije (kao što je kronični aktivni hepatitis B). Imunomodulatorni režim (vidjeti Doziranje) može također utjecati na imunološki odgovor na istodobne infekcije (npr. respiratorne), što može rezultirati težim kliničkim tijekovima istodobne infekcije. Savjetuje se dodatan oprez što se tiče vremena doziranja onasemnogen abeparovoka u prisutnosti prodroma ili povlačenja infekcije. Preporučuje se povećan oprez u dijagnozi i aktivnom liječenju infekcije. Preporučuju se sezonska profilaktička liječenja koja sprječavaju infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV) i moraju biti ažurna. Kada je to izvedivo, raspored cijepjenja bolesnika treba prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena kortikosteroida, prije i nakon infuzije onasemnogen abeparovoka. Ako je trajanje liječenja kortikosteroidima produženo ili je doza povećana, nadležni liječnik treba biti svjestan mogućnosti adrenalne insuficijencije. **Izlučivanje:** Pojavljuje se privremeno izlučivanje onasemnogen abeparovoka, prvenstveno kroz tjelesne izlučevine. Njegovatelj i obitelji bolesnika treba savjetovati o sljedećim uputama za pravilno rukovanje stolicama bolesnika: potrebna je dobra higijena ruku kada se dođe u izravni dodir s tjelesnim izlučevinama bolesnika najmanje 1 mjesec nakon liječenja onasemnogen abeparovokom; pelene za jednokratnu uporabu mogu se zatvoriti u dvostruke plastične vrećice i baciti u kućni otpad. **Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica:** Bolesnici liječeni lijekom Zolgensma ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju. **Sadržaj natrija:** Ovaj lijek sadrži 4,6 mg natrija po ml, što odgovara 0,23% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Jedna bočica od 5,5 ml sadrži 25,3 mg natrija, a jedna bočica od 8,3 ml sadrži 38,2 mg natrija. **Nuspojave:** Vrlo često ($\geq 1/10$): povišena razina jetrenih enzima⁴). Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$): trombocitopenija¹), povraćanje, hepatotoksičnost³), pireksija, povišene vrijednosti troponina⁵). ¹Trombocitopenija uključuje trombocitopeniju i smanjeni broj trombocita. ³Hepatotoksičnost uključuje steatozu jetre i hipertransaminazemiju. ⁴Povišeni jetreni enzimi uključuju: povišenu razinu alanin aminotransferaze, povišenu razinu amonijaka, povišenu razinu aspartat aminotransferaze, povišenu razinu gama glutamiltransferaze, povišenu razinu jetrenih enzima, povišene vrijednosti u laboratorijskim pretragama funkcije jetre i povišene razine transaminaza. ⁵ Povišene vrijednosti troponina uključuju povišenu vrijednost troponina, povišenu vrijednost troponina T i povišenu vrijednost troponina I (prijavljeno izvan kliničkih ispitivanja, uključujući razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet). **Način izdavanja:** Na ograničeni recept. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. **Broj odobrenja:** EU/1/20/1443/001-037. **Datum sastavljanja:** 09/2022. **Napomena:** Prije propisivanja molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku u skladu s onima iz sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (NN 43/15).

**PREPOZNAVANJE
RIJETKIH BOLESTI
OD NOVOROĐENAČKOG DOBA
DO PRVE SUMNJE NA BOLEST**

PROGRAM



Simpozij trajnog medicinskog
usavršavanja liječnika

PREPOZNAVANJE RIJETKIH BOLESTI OD NOVOROĐENAČKOG DOBA DO PRVE SUMNJE NA BOLEST

28. veljače 2023.
Rijeka / Hotel Bonavia

ORGANIZATORI

Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za pedijatriju
Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

