

**BOSNA I HERCEGOVINA
FEDERACIJA BOSNE I HERCEGOVINE
TUZLANSKI KANTON
MINISTARSTVO ZDRAVSTVA
TUZLA**

Broj: 13/1-33-36050-2/24
Tuzla, 31.01.2025. godine

Na osnovu člana 14. i 23. Zakona o ministarstvima i drugim organima uprave Tuzlanskog kantona („Službene novine Tuzlanskog kantona“, broj: 10/18 – Prečišćeni tekst), Ministar zdravstva donosi

**ODLUKU
o izmjeni Odluke**

I

U Odluci kojom se odobrava Program lijekova koji se apliciraju u okviru ili pod nadzorom bolničke zdravstvene ustanove za 2025. godinu, broj: 13/1-33-36050/24 od 17.01.2025. godine (u daljem tekstu: Program lijekova), u tački I, alineja 2, umjesto 1. Interferon beta 1a, treba da stoji:

„1. Interferon beta 1b“

II

Ostale tačke Odluke ostaju nepromijenjene.

III

Ova Odluka stupa na snagu danom donošenja, a primjenjivati će se u 2025. godini.

Dostavljeno:
1x ZZO TK
1x JZU UKC Tuzla
1x a/a



MINISTAR

Dušanak Bećirović
Prim.dr. Dušanak Bećirović

**BOSNA I HERCEGOVINA
FEDERACIJA BOSNE I HERCEGOVINE
TUZLANSKI KANTON
MINISTARSTVO ZDRAVSTVA
TUZLA**

Broj: 13/1-33-36050-3/24
Tuzla, 31.01.2025. godine

Na osnovu člana 14. i 23. Zakona o ministarstvima i drugim organima uprave Tuzlanskog kantona („Službene novine Tuzlanskog kantona“, broj: 10/18 – Prečišćeni tekst), a u vezi sa Odlukom o odobravanju Programa lijekova koji se apliciraju u okviru ili pod nadzorom bolničke zdravstvene ustanove za 2025. godinu, Ministar zdravstva donosi

**ODLUKU
o izmjeni Odluke**

I

U Odluci kojom se odobravaju Operativni programi i doktrinarni pristupi za lijekove koji su utvrđeni Programom lijekova koji se apliciraju u okviru ili pod nadzorom bolničke zdravstvene ustanove, a koji će se realizirati na teret sredstava Zavoda zdravstvenog osiguranja Tuzlanskog kantona u 2025. godini broj: 13/1-33-36050-1/24 od 17.01.2025. godine, tačka II mijenja se i glasi:

II

Operativni programi i doktrinarni pristupi iz tačke I ove Odluke, mogu se, u skladu sa zdravstvenim potrebama i brojem osiguranih lica, realizovati u većem ili manjem obimu i vrijednosti od obima i vrijednosti planiranih u svakom od operativnih programa za navedene lijekove, s tim da ukupna vrijednost ne može biti veća od vrijednosti utvrđene tačkom II Odluke broj: 13/1-33-36050/24 od 17.01.2025. godine.

”

II

Ova Odluka stupa na snagu danom donošenja, a primjenjivati će se u 2025. godini.

Dostavljeno:
1x ZZO TK
1x JZU UKC Tuzla
1x a/a



MINISTAR

Bećirović
Prim.dr. Dušanka Bećirović

OPERATIVNI PROGRAM

Niskomolekularni heparin

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Pakovanje	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
B01AB05	Enoksaparin - natrium	2000 IU (20mg)/0.2 ml 4000 IU (40 mg)/0.4 ml 6000 IU (60mg)/0.6 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici	SZU (Stacionirane zdravst. ustanove)	Jednom godišnje	50 pacijenata
B01AB08	Reviparin	1750 IU anti-Xa/0.25ml 3436 IU anti-Xa/0.6 ml				

Doktrinarni pristup

Tromboza je bolest koja se karakteriše sa pojačanim stvaranjem tromba zbog postojanja urođenog i/i li stečenog poremećaja zgrušavanja krvi. To je genski defekt, koji samo povećava rizik od dobijanja tromboze. Tromboza može biti arterijska tromboza i venska tromboza, te je najčešći uzrok smrtnosti u razvijenom svijetu (3/1000). Smatra se da kod odraslih postoji 2 ili više faktora koji mogu izazvati trombozu, dok je kod djece 3-4 faktora. **NE MOŽE JEDAN FAKTOR DA IZAZOVE TROMBOZU.**

Faktori rizika za arterijsku trombozu su:

- pušenje
- hipertenzija
- diabetes
- povišen holesterol
- nedovoljno kretanje

Faktori rizika za vensku trombozu su:

- genetska predispozicija i spoljašni faktori
- pušenje
- oralni kontraceptivi
- imobilizacija.

Urođene trombofilije predstavljaju poremećaj mehanizma hemostaze, koji predstavlja predispoziciju za razvoj tromboze. Nastaje usljed mutacije u genima koji su odgovorni za koagulaciju krvi (Faktor V-Leiden; Faktor II-Protrombin; MTHFR; PAI-1), a nasljeđuje se od roditelja.

Faktori koagulacije krvi su proteini. Proteini su građeni od aminokiselina čiji niz trinukleotida određuje informaciona RNK. Ukoliko dođe do mutacije u pomenutim genima, dolazi do promjene u sintezi proteina što dovodi do proizvodnje nedovoljne količine faktora koagulacija ili dolazi do promjena u njihovoj strukturi, usljed čega oni postaju neaktivni.

Dijagnostika urođenih trombofilija se vrši detekcijom mutacija u navedenim genima pomoću tehnike Real-time PCR. Analiza se vrši iz DNK koja je izolovana iz periferne krvi (2 ml krvi sa Na-citratom).

Genetičkim ispitivanjem se otkriva da li je osoba heterozigotni nosilac mutacije ili je homozigot za normalan ili mutirani gen:

Heterozigotni nosilac ima jedan normalan i jedan mutirani alel. Rizik za nastanak trombofilija zavisi od ostalih faktora koagulacije.

Homozigot za normalan alel - osoba ima oba normalna alela. Nema rizika za nastanak trombofilija.

Homozigot za mutirani alel - osoba ima oba alela koja su mutirana. Visok rizik za nastanak trombofilija.

UROĐENA TROMBOFILIJA

Javlja u 15% zapadne populacije, uzrok za nastanka 50 % VTE u trudnoći. Učestalost VTE je oko 100 na 100 000 porođaja.

Niskorizične su heterozigotnost za FV Leiden, heterozigotnost za protrombin G20210A, nedostatak proteina C ili proteina S.

Visokorizične su nedostatak antitrombina, istovremeno prisutna heterozigotnost, za mutaciju protrombina G20210A i faktora V Leiden, homozigotnost za V Leiden ili homozigotnost za mutaciju protrombina G20210A

Najčešće urođene trombofilije su:

- heterozigotnost za faktor V Leiden,
- mutacija gena za protrombin G20210A,
- homozigotnost za 4G/4G mutaciju u inhibitoru aktivatora plazminogena (PAI-1)
- hiperhomocisteinemija (mutacija gena za metilentetrahidrofolat reduktazu C677T MTHFR).

Mutacija faktora V Leiden prisutna je u 5-9% evropske bjelačke populacije. Rezultat je zamjene adenina gvaninom, pa kao posljedica toga faktor V postaje otporan na djelovanje aktiviranog proteina C (APCR). Procjenjuje se da će oko 40% trudnica koje imaju

mutaciju za FV Leiden imati neki tromboembolijski događaj. Rizik VTE je veći oko 8 puta ako je osoba heterozigot i 80 puta ako je homozigot. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Iako nema konsenzusa o povezanosti FVL s ranim gubitkom trudnoće (prije 10 nedelja), dokazi upućuju na povezanost mutacije s gubitkom ploda.

Mutacija gena za protrombin G20210A 2-3% bjelačke evropske populacije i dovodi do povišenih vrijednosti protrombina i rizika za tromboembolizam u trudnoći. Homozigotnost za protrombin predstavlja veliki rizik za trombozu. Nasljeđuje se autosomno dominantno.

Antitrombin

Antikoagulans koji se stvara u jetri i endotelnim ćelijama i ima inhibitorni uticaj na trombin, faktore zgrušavanja X, IX, XI i XII i VIIa. Nedostatak AT III je prva otkrivena, a ujedno i najtrombogenija nasljedna trombofilija koja povećava rizik za nastanak VTE 25-50 puta. Nasljeđuje se autosomno dominantno.

Nedostatak proteina C i proteina S

Nasljeđuju se autosomno dominantno, a prevalenca je 0.2-0.5%. Osobe koje su homozigoti za nedostatak proteina C sklone su trombozi koja se javlja već kod novorođenčadi.

PAI-1 4G/4G

Homozigot može uzrokovati komplikacije u trudnoći. Polimorfizam 4G/5G u predviđanju venske tromboze su sporni. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Potpuni nedostatak aktivnog oblika PAI-1 nezavisno od toga da li urođen ili stečen, povezan je s krvarenjima (menoragija, modrice, postoperativno krvarenje).

STEČENA TROMBOFILIJA

Antifosfolipidni sindrom (prisustvo lupus antikoagulansa, antikardiolipinskih antitijela i beta2gliko-proteina1) je neupalna autoimuna bolest obilježena trombozom ili komplikacijama u trudnoći uz prisustvo autoimune trombocitopenije i antifosfolipidnih antitijela.

Komplikacije u trudnoći (ponavljajući pobačaji, intrauterina smrt ploda, intrauterini zastoje u rastu ploda, preeklampsija, abrupcija posteljice i prijevremeni porođaj), te 15% svih klinički prepoznatih trudnoća završava pobačajem, kod 1% parova javljaju se ponavljani pobačaji. Prisutnost ovih mutacija ne mora nužno dovesti do bolesti. To znači da osoba ima povećan rizik za nastanak trombofilije. Sve zavisi i od vrijednosti ostalih faktora koagulacije, te lekar donosi konačnu odluku o tretmanu ovih pacijenata.

Poremećaji zgrušavanja krvi su uzrok 55-62% ponavljanih pobačaja. Patofiziologija nije sasvim poznata, ali se smatra da se radi o trombozi u području uteroplacentarne cirkulacije, što vodi insuficijenciji posteljice. Jedna od prvih studija - Kupferminka i saradnika iz 1999. god.- pronašli prevalencu od 65% mutacija povezanih s trombofilijom i nepovoljnim ishodom trudnoća. (Facco F et al, meta an. 2009, Alfirevic et al 2002., Kocher et al. 2007).

Povezanost teške preeklampsije i urođenih uzroka trombofilije prvi put je objavljena 1995. godine. Izvor zabune je relativno visoka prevalenca trombofilije kod zdravih, asimptomatskih osoba (npr. faktor V Leiden u sjevernoj Europi). Dvije velike prospektivne, kohortne studije nisu pokazale povezanost između trombofilije i nepovoljnog ishoda trudnoće. Mnoge žene s trombofilijom imaju normalan ishod trudnoće.

DIJAGNOZA

- lična i porodična anamneza
- laboratorijsko ispitivanje (KS, osnovne biohemijske analize i koagulacioni testovi PV, aPTT, trombinsko vrijeme i koncentracija fibrinogena)
- vitamin B12, folna kiselina, homocistein u serumu, test rezistencije na aktivirani protein C (APCR), aktivnost antitrombina, proteina C, proteina S, vrednost FVIII, lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinska antitela (IgG i IgM klase) kao i beta2glikoprotein 1 (IgG i IgM klase), FV Leiden, FII 20210A, MTHFR C677T, PAI.

Rezultate antifosfolipidnih antitijela treba ponoviti još iz jednog uzorka krvi u razmaku od 12 nedelja, dok genetske analize ne treba ponavljati.

Riziko grupa

- Pacijentkinje sa pozitivnom anamnezom (ličnom ili porodičnom)
- Venske tromboze kod trudnice ili žene koja planira trudnoću
- Ženu s anamnezom smrti ploda u trudnoći, zastoja u rastu ploda, preeklampsije, abrupcije posteljice

PREPORUKE (American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Inherited thrombophilias in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2011 Sep. 11 p. (ACOG practice bulletin; no. 124)

Preporuke Američkog udruženja opstetričara i ginekologa (ACOG) koje se odnose na testove za nasljednu trombofiliju su:

- ispitivanje mutacije faktora V Leiden,
- mutacije protrombina G20210A I
- nedostatka antitrombina, proteina C i proteina S (preporuka nivoa C zasnovana na konsenzusu i mišljenju eksperata s toga područja)
- za žene s nasljednom trombofilijom preporučuje se individualna procjena rizika što može promijeniti odluke o postupanju (preporuke nivoa C)
- žene koje doje mogu primiti NMH

TERAPIJA

Trombofilija se ne liječi, ali se u određenim uslovima može razmatrati prevencija nastanka tromboze

Antifosfolipidni sindrom je jedina trombofilija za koju je sigurno utvrđeno da utiče na gubitak trudnoće, a kada se liječi, prognoza trudnoće je dobra.

Rasprave o liječenju urođene trombofilije nastavljaju se i dalje!!!

Ishodi trudnoća kod žena sa urođenom trombofilijom uglavnom su dobri, čak i bez terapijskih intervencija.

Rutinski odabir svih trudnica na trombofiliju je neracionalan, ekonomski neopravdan (»cost benefit« ovih postupka nije povoljan) i ne preporučuje se. U ovom trenutku nema konsenzusa o indikacijama za odabir. Odluka o testiranju i profilaktičkoj antikoagulantnoj terapiji treba biti donesena na temelju individualne procjene rizika, odnosno koristi.

Do sada su se u terapiji koristili :

- niskomolekularni heparin (NMH),
- acetilsalicilna kiselina,
- nefrakcionisani heparin,
- kortikosteroidi i
- intravenski imunoglobulin.

TERAPIJA KOD NASLJEDNIH TROMBOFILIJA (nivo C preporuke)

- **Za niskorizične trombofilije, a bez prethodne VTE**, antepartalno se preporučuje nadzor bez davanja antikoagulantnih sredstava ili profilakse NMH. Nakon porođaja potreban je nadzor bez antikoagulantnih sredstava ili antikoagulantna terapija ako postoje dodatni faktori rizika.
- **Za niskorizičnu trombofiliju i jednu prethodnu epizodu VTE kod žena koje nemaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju**, postupanje prije porođaja znači davanje profilaktičkih doza ili srednje doze NMH ili nadzor bez antikoagulansa. Nakon porođaja je potrebna antikoagulantna terapija ili srednje doze NMH.
- **Za visokorizičnu trombofiliju bez prethodne VTE** daje se profilaktička doza NMH u trudnoći i postpartalna antikoagulantna terapija.
- **Visokorizične trombofilije s jednom prethodnom epizodom VTE kod žena koje nisu na stalnoj antikoagulantnoj terapiji**, u trudnoći dobijaju profilaktičke intermedijarne doze ili prilagođene doze NMH. Postpartalno te žene primaju antikoagulantnu terapiju ili intermedijarne ili prilagođene doze NMH 6 nedelja, a doza je kao i antepartalno.
- **Žene bez trombofilije, ali s prethodnom epizodom VTE povezanom s jednim prolaznim faktorom rizika koji više nije prisutan** (osim trudnoće ili drugih rizičnih faktora povezanih s estrogenima) trebaju imati nadzor bez antikoagulansa antepartalno i antikoagulantnu terapiju postpartalno.
- **Žene bez trombofilije s jednom prethodnom epizodom VTE povezanom s trudnoćom ili rizičnim faktorima povezanim s estrogenima** trebaju primiti profilaktičke doze NMH i antikoagulantnu terapiju postpartalno.
- **Žene bez trombofilije koje su imale jednu epizodu idiopatske VTE bez povezanosti s rizičnim faktorima i koje ne primaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju**, antepartalno primaju NMH, a postpartalno antikoagulantnu terapiju
- **Nezavisno od toga imaju li trombofiliju, žene koje su imale 2 ili više epizoda VTE i ne primaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju** treba da primaju profilaktičku ili terapijsku dozu NMH antepartalno i antikoagulantnu terapiju postpartalno.
- **Ako već primaju dugotrajnu antikoagulantnu terapiju**, tada treba da primaju antepartalno terapijske doze NMH i zadrže svoju antikoagulantnu terapiju nakon porođaja.

ZAKLJUČAK:

- Trombofilije mogu da uzrokuju komplikacije u trudnoći kao što su ponavljani pobačaji, IUGR, PIH, abrupcija, VT.
- Važno je testirati rizične trudnice i provesti adekvatnu terapiju!
- Povezanost nasljedne trombofilije i uteroplacentarne tromboze koja vodi neželjenim ishodima trudnoće je još uvijek nedovoljno razjašnjena.
- Još uvijek nemamo definitivnu potvrdu koristi koju donosi liječenje, kao i da su naša saznanja o trombofilijama još uvijek ograničena, a samim tim i terapija.

DOKTRINARNI PRISTUP ZA OPERATIVNI PROGRAM-NISKOMOLEKULARNI HEPARIN:

Indikacije:

- Sistemski lupus erythematosus
- Antifosfolipidni sindrom
- Trombofilija

KRITERIJI ZA UPUĆIVANJE PACIJENTICE NA KONZILIJUM ZA NHM

KLINIČKI KRITERIJI	TESTOVI ZA NASLJEDNE TROMBOFILIJE	TESTOVI ZA STEČENE TROMBOFILIJE
Arterijska ili venska tromboza	↓ Antitrombina III	↑ ACA-Antikardiolipinska IgM antitijela
≥ 2 neobjašnjiva konsekutivna gubitka trudnoće prije 10 NG.	↓ Proteina C	↑ ACA-Antikardiolipinska IgG antitijela
≥ 1 neobjašnjiva intrauterina smrt ploda nakon 20 NG	↓ Proteina S	↑ Anti-beta-2-glikoprotein IgM
≥ 1 prijevremnog porođaja prije 34 NG zbog eklampsije, teške preklampsije, placentarne abrupcije ili insuficijencije	Mutacija faktora V Leiden	↑ LAC (Lupus anticoagulantna antitijela)
	Mutacija F II protrombin G20210A	↑ Anti-beta-2-glikoprotein IgG
		Bilo koji ispitivani pozitivni laboratorijski parametri moraju perzistirati barem 12 sedmica

- Za dijagnozu trombofilije potrebno je da postoji bar 1 klinički kriterij i 1 laboratorijski kriterij.
- Testovi (antitrombin, protein C, a posebno protein S) trebaju biti urađeni prije trudnoće, jer su u toku trudnoće te vrijednosti promijenjene i postoji velika vjerovatnoća lažno pozitivnih rezultata.
- Rezultate antifosfolipidnih antitijela treba ponoviti još iz jednog uzorka krvi u razmaku od 12 nedelja, dok genetske analize ne treba ponavljati.
- Pacijenti su dužni da prilože medicinsku dokumentaciju o poremećajima trudnoće navedenih u kliničkim kriterijima.

- Laboratorijski nalazi ne mogu biti stariji od 6 mjeseci (pri podnošenju zahtjeva)

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje niskomolekularnog heparina Klinike za ginekologiju i akušerstvo, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Doza niskomolekularnog heparina:

- Preventivna doza Enoksaparin 2000IU/ Reviparin 1432IU
- Terapijska doza Enoksaparin 4000IU/ Reviparin 3436IU

Oblik lijeka:

- rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Trajanje terapije:

- do porođaja

Količina:

- 30 ampula mjesečno

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije vrši se jednom godišnje i dostavlja ZZO TK.

REFERENCE

1. American Society of Hematology 2023. Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Thrombophilia Testing.
 2. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Inherited thrombophilias in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2011 Sep. 11 p. (ACOG practice bulletin; no. 124).
 3. Recurrent pregnancy loss, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology, Update 2022.
- Recurrent pregnancy loss, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology, Update 2022.
- Zbog fizioloških promjena, markeri trombofilije se povećavaju ili smanjuju tijekom trudnoće (Kristoffersen i sur., 2017.). Ispravna interpretacija rezultata i dijagnoza nasljedne trombofilije moguće je za DNA mutacije faktor V Leiden i protrombin 20210A, ali može biti problematično za antitrombin, protein C, a posebno protein S. Stoga se preporuča odgoditi probir na nasljednu trombofiliju do 6 sedmica nakon gubitka trudnoće
- Kristoffersen AH, Petersen PH, Roraas T, Sandberg S. Estimates of Within-Subject Biological Variation of Protein C, Antithrombin, Protein S Free, Protein S Activity, and Activated Protein C Resistance in Pregnant Women. *Clinical chemistry* 2017;63: 898-907.
- Za žene s RPL-om preporučujemo probir za antifosfolipidna protutijela (LA i ACA [IgG i IgM]), nakon dva gubitka trudnoće.
- Iako je vremenski interval za pouzdano testiranje LA, ACA i a β 2GPI antitijela nakon trudnoće nije poznat, općenito se vremenski interval od 6 tjedana smatra odgovarajućim. Potrebno je uraditi ponovno testiranje nakon najmanje 12 tjedana prema Miyakisovim kriterijima za dijagnozu APS-a (Miyakis, et al., 2006.). Grupa GDG postigla je konsenzus da se može preporučiti probir na antifosfolipidna antitijela nakon dva gubitka trudnoće i preporučuje daljnje proučavanje kliničkih kriterija za dijagnozu APS-a (npr. dob žene, broj gubitaka trudnoće, uzastopni ili neuzastopni gubici).
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4: 295-306.

OPERATIVNI PROGRAM

Okrelizumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Pakovanje	Način propisivanja lijeka	Evalucija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AA36	Okrelizumab	koncentrat za otopinu za infuziju 300 mg	1 ampula	Rp	Jednom godišnje	4

Doktrinarni pristup

Dijagnoza multiple skleroze postavljena na osnovu kliničke slike, neurološkog nalaza, MRI mozga i vratnog dijela kičme, evociranih potencijala (vidnih i slušnih), nalaza likvora.

Po svim važećim vodičima imunomodulatornu terapiju treba započeti čim prije po postavljanju dijagnoze, jer suzbijanje rane aktivnosti bolesti sprječava progresiju onesposobljenja.

a) Okrelizumab je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa visoko aktivnim relapsirajućim oblikom multiple skleroze (RRMS).

- Najmanje dva relapsa u posljednje dvije godine ili relaps u protekloj godini
- dokaziva aktivnost bolesti MR imidžingom
- EDSS između 0 i 5.5 (uključujući te vrijednosti)
- odsustvo trudnoće

ili

b) Bolesnici s relapsirajućim oblikom multiple skleroze (RRMS) kod kojih je bolest aktivna uprkos prvoj liniji terapije:

- ≥ 2 nove T2 lezije na MR-u nakon početka liječenja lijekovima 1. linije
- ili 2 relapsa nakon početka liječenja lijekovima 1. linije
- $EDSS \leq 7.0$
- odsustvo trudnoće

c) Okrelizumab je indiciran i za liječenje odraslih bolesnika s ranim primarno progresivnim oblikom multiple skleroze (PPMS).

- Trajanje bolesti < 10 godina (kod bolesnika s EDSS-om od $\leq 5,0$) ili < 15 godina (kod bolesnika s EDSS-om $> 5,0$)
- stepen onesposobljenosti prema EDSS-u između 3.0 – 6.5 i
- MRI karakteristike tipične za upalnu aktivnost (T1 lezija(e) naglašena(e) gadolinijem i/ili aktivne (nove/rastuće) T2 lezije).
- Odsustvo trudnoće

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži Konzilijarno mišljenje i preporuku od strane ljekara specijaliste (neurolozi ili neuropsihijatri sa iskustvom u liječenju multiple skleroze) te otpusno pismo ako je bio i hospitaliziran u Klinici za neurologiju UKC Tuzla sa kratkom anamnezom, dijagnozom i preporučenom terapijom.
- Konzilijarno mišljenje uz otpusno pismo (ukoliko je pacijent prethodno bio i hospitaliziran) se dostavlja: jedan primjerak za Kliniku za neurologiju i Zavodu za kliničku farmakologiju, jedan pacijentu i jedan ZZOTK.

Doziranje, način primjene i dužina terapije:

Liječenje lijekom okrelizumabom treba započeti i nadzirati ljekar specijalista koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju neuroloških bolesti i koji ima pristup odgovarajućoj medicinskoj potpori za zbrinjavanje teških reakcija kao što su reakcije na infuziju.

Doziranje:

Svaka ampula okrelizumaba sadrži 300 mg okrelizumaba (30 mg/ml)

- Prva doza: 2 pojedinačne infuzije 300 mg okrelizumaba u razmaku od dvije sedmice
- Slijedeće doze: 600 mg okrelizumaba u infuziji u intervalima od 6 mjeseci (interval od najmanje 5 mjeseci od davanja posljednje doze)

Način primjene:

- Okrelizumab se dodaje u fiziološku otopinu pod aseptičnim uslovima:
 - 300 mg u 250 ml 0.9% natrij hlorida
 - 600 mg u 500 ml 0.9% natrij hlorida

Okrelizumab se nakon razrijeđivanja primjenjuje intravenskom infuzijom kroz zasebnu lijiju.

Infuzija lijeka okrelizumaba ne smije se primjeniti brзом niti bolusnom intravenskom injekcijom.

- Infuzija s 300 mg okrelizumaba daje se tokom vremena od oko 2.5 sata. Uvođenje s 30 ml/sat tokom 30 minuta, povećanje u koracima od 30 ml/sat svakih 30 minuta do najviše 180 ml/sat.
- Infuzija sa 600 mg okrelizumaba daje se tokom vremena od oko 3.5 sata. Uvođenje s 40 ml/sat tokom 30 minuta, povećanje u koracima od 40 ml/sat svakih 30 minuta do najviše 200 ml/sat.

Prije svakog davanja okrelizumaba mora se primjeniti premedikacija kako bi se spriječila odnosno smanjila težina reakcije na infuziju:

- 100 mg metiprednizolona I.v. 30 minuta prije infuzije okrelizumaba
- antihistaminik (npr. 30 mg difenhidramina) približno 30-60 minuta prije infuzije okrelizumaba
- opcionalno antipiretik (npr. 1000 mg paracetamola) približno 30-60 minuta prije infuzije okrelizumaba.

Lijek se ordinira sve dok pacijent ima benefit od terapije a da ne postoje razlozi zbog kojih bi morao biti isključen.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije se vrši jednom godišnje u toku terapije i dostavlja se ZZO TK.