

OPERATIVNI PROGRAM

Adalimumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AB04	Adalimumab; Humano IgG1 monoklonalno antitijelo	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 40 mg i a 20 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	50 odraslih reumatoloških pacijenata

Doktrinarni pristup za adalimumab – za adultnu populaciju:

Primjena lijeka adalimumab u reumatologiji:

Indikacije:

- Reumatoidni artritis
- Ankilozirajući spondilitis
- Psorijatski artritis

Uvođenje lijeka u terapiju se preporučuje tek nakon sprovođenja svih dostupnih terapijskih opcija i kada standardna konvencionalna terapija ne može obezbijediti remisiju bolesti.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka adalimumab Klinike za interne bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Adalimumab može biti dat kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan. Preporučena doza kod bolesnika sa reumatoidnim i psorijatskim artritisom te ankilozirajućim spondilitisom je 40 mg s.c. dva puta mjesečno.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Adalimumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AB04	Adalimumab; Humano IgG1 monoklonalno antitijelo	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 40 mg i a 20 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	5 pacijenata sa Kl. za očne bolesti

Primjena lijeka adalimumab u oftalmologiji

Indikacije:

- Uveitis

Lijek adalimumab je indiciran za liječenje neinfektivnog intermedijalnog, posteriornog i panuveitisa kod odraslih pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide ili kod kojih je liječenje sa kortikosteroidima kontraindicirano.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste oftalmologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka adalimumab, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

Terapijska šema liječenja:

Doziranje za prvi mjesec:

- 80 mg nulta sedmica, 40 mg za sedam dana, 40 mg za četrnaest dana
- Doziranje za preostalih 11 mjeseci: 40 mg svakih četrnaest dana

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Adalimumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AB04	Adalimumab; Humano IgG1 monoklonalno antitijelo	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 40 mg i a 20 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	10 djece

Doktrinarni pristup za adalimumab za pedijatrijsku populaciju:

Indikacije:

- Juvenilni idiopatski artritis
- Inflamatorne bolesti crijeva

Uvođenje lijeka u terapiju se preporučuje tek nakon sprovođenja svih dostupnih terapijskih opcija i kada standardna konvencionalna terapija ne može obezbijediti remisiju bolesti.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste pedijatra reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Nalaz specijaliste pedijatra gastroenterologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka adalimumab, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Adalimumab može biti dat kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotretksatom nije prikladan.
- Preporučena doza kod bolesnika sa poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritism računana se mg/m^2 do maksimalno 40 mg s.c. dva puta mjesečno.
- Preporučena doza kod bolesnika sa inflamatornim bolestima crijeva računana se mg/m^2 do maksimalno 40 mg s.c. dva puta mjesečno.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Aflibercept

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evalvacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj ampula u 2025. godini
S01LA05	Aflibercept	otopina za injekciju u bočici 4mg /0,1 mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	58 ampula

Doktrinarni pristup

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od specifičnih domena VEGF receptora spojenih na IgG1- Fc. To je specifični antagonist koji veže i inaktivira cirkulirajuće VEGF-A i placentalni faktor rasta iz krvi i ekstravaskularnih prostora te stvara inertne aflibercept: VEGF komplekse. Prolongira inaktivaciju angiogeneze u oku, odnosno, omogućava smanjenu učestalost intravitrealnih injekcija.

Indikacije:

Aflibercept je indiciran u odraslih osoba za liječenje:

- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (AMD – eng. *age-related macular degeneration*)
- liječenje oštećenja vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom (DME)
- liječenje oštećenja vida uzrokovanog makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzije njezina ogranka ili okluzije centralne retinalne vene [RVO – eng. *Retinal vein occlusion*])

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste oftalmologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta
- Mišljenje Konzilijuma za uviđenje lijeka aflibercept - Klinike za očne bolesti UKC Tuzla

Terapija:

Aflibercept se aplicira injekcijom intravitrealno, od strane oftalmologa.

- U terapiji senilne makularne degeneracije, jedna injekcija od 2 mg daje se u svako aficirano oko jednom mjesečno tokom tri mjeseca, a zatim jednom svaka dva mjeseca. Nakon jedne godine tretmana, injekcije se nastavljaju davati svaka tri mjeseca, u zavisnosti od odgovora na tretman. Ako nakon tri mjeseca ne dođe do poboljšanja oštrine vida, potrebno je prekinuti liječenje.

- Kod makularnog edema, jedna injekcija od 2 mg daje se u svako aficirano oko jednom mjesečno, onoliko dugo dok se ne postigne poboljšanje stanja. Ako nakon tri mjeseca ne dođa do poboljšanja oštrine vida, potrebno je prekinuti liječenje. Kod pacijenata kod kojih se postigne odgovarajuća stabilna oštrina vida u trajanju od tri uzastopna mjeseca, liječenje se može prekinuti ili nastaviti davati svaka tri mjeseca.
- U terapiji dijabetičkog makularnog edema, jedna injekcija od 2 mg daje se u svako aficirano oko jednom mjesečno tokom pet mjeseci, a zatim jednom svaka dva mjeseca. Nakon jedne godine tretmana, injekcije se nastavljaju davati svaka tri mjeseca, u zavisnosti od odgovora na tretman. Ako nakon tri mjeseca ne dođa do poboljšanja oštrine vida, potrebno je prekinuti liječenje.

Preporučena mjesečna doza aflibercepta iznosi 2 mg u obliku jedne intravitrealne injekcije. Ova doza odgovara injekcijskom volumenu od 0,05 mL.

Evaluacija:

- Evaluacija toka bolesti vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Alteplaza

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
B01AD02	Alteplaza; rekombinantni TPA	prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju a 10 mg, a 20 mg, a 50 mg	1 kom.	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	30

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Akutni ishemijski moždani udar. Lijek ima efekat trombolize i uključuje se kao jedina kauzalna terapija u ishemijskom moždanom udaru, čijom primjenom se smanjuje smrtnost i invaliditet
- Klinički simptomi akutnog ishemijskog moždanog udara
- Mogućnost primjene trombolitičke terapije je unutar 3 sata od momenta nastupanja neuroloških simptoma, ili 3 do 4,5 sata ukoliko je bolesnik mlađi od 80 godina, nema šećernu bolest i ne uzima peroralne antikoagulanse
- Osobe starije od 18 godina.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz CT mozga koji isključuje intracerebralno krvarenje ili masivnu demarkiranu ishemijsku leziju
- Mjesečni izvješta Klinike za neurologiju JZU UKC Tuzla o primjeni lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Alteplaza se daje u dozi od 0.9 mg/kg tjelesne težine i to:
 - 10% sveukupne doze lijeka se daje intravenski u bolusu u trajanju od 1 minut
 - preostalih 90% doze se daje u kontinuiranoj intravenskoj infuziji jedan sat.
- Lijek je u obliku bočica za i.v. primjenu u vidu infuzije koja traje 1 sat.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Anakinra

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AC03	Anakinra	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 100 mg/0,67ml	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	3 pacijenta

Doktrinarni pristup za Anakinru

Indikacije:

Lijek se koristi u terapiji:

- a) Sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (engl. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA) i Stillov-e bolest odrasle dobi (engl. Adult-Onset Still's Disease, AOSD), s prisutnim sistemskim značajkama umjerene do visoke aktivnosti bolesti ili u bolesnika u kojih aktivnost bolesti traje i nakon liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) ili glukokortikoidima.
- b) Sindroma periodičnih vrućica, periodični sindromi povezani s kriopirinom (engl. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) uključujući:
 - neonatalnu multisistemsku upalnu bolest (engl. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID)
 - kronični infantilni neurološki, kutani i zglobovi sindrom (engl. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome, CINCA)
 - Muckle-Wellsov sindrom (MWS) - obiteljski autoupalni sindrom uzrokovan hladnoćom (engl. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS) Reumatoidnog artritisa odraslih,
- c) Obiteljska mediteranska groznica (engl. Familial Mediterranean Fever, FMF)
- d) Reumatoidnog artritisa odraslih

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste pedijatra reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka Anakinra Klinike za dječije bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija – doziranje:

- **Stillova bolest:** U djece s tjelesnom težinom manjom od 50 kg doza se određuje prema tjelesnoj težini s početnom dozom od 1-2 mg/kg/dan, a u bolesnika s tjelesnom težinom od 50 kg ili više primjenjuje se doza od 100 mg/dan. U djece s neodgovarajućim odgovorom doza se može povećati do 4 mg/kg/dan. Preporučena doza za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom iznosi 100 mg/dan primijenjeno supkutanom injekcijom. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg dozu treba odrediti prema tjelesnoj težini s početnom dozom od 1-2 mg/kg/dan.
- **RA: Odrasli** - Preporučena doza Anakinre je 100 mg primijenjena jednom dnevno supkutanom injekcijom.
- **CAPS:** Odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad u dobi od 8 mjeseci i stariji s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg ili više . Početna doza Preporučena početna doza za sve podvrste CAPS-a iznosi 1-2 mg/kg/dan primijenjena supkutanom injekcijom. Doza održavanja kod blagog CAPS-a (FCAS, blagi MWS). Bolest se obično može dobro kontrolirati održavanjem preporučene početne doze (1-2 mg/kg/dan). Doza održavanja kod teškog CAPS-a (MWS i NOMID/CINCA) Ovisno o terapijskom odgovoru, unutar 1-2 mjeseca može biti potrebno povišiti dozu. Uobičajena doza održavanja kod teškog CAPS-a iznosi 3-4 mg/kg/dan, a može se prilagoditi do maksimalno 8 mg/kg/dan.
- **FMF:** Preporučena doza za bolesnike s tjelesnom težinom od 50 kg ili većom iznosi 100 mg/dan primijenjeno supkutanom injekcijom. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 50 kg dozu treba odrediti prema tjelesnoj težini s preporučenom dozom od 1-2 mg/kg/dan. **FMF:** U djece s tjelesnom težinom manjom od 50 kg doza se određuje prema tjelesnoj težini s preporučenom dozom od 1-2 mg/kg/dan, a u bolesnika s tjelesnom težinom od 50 kg ili više primjenjuje se doza od 100 mg/dan. U djece s neodgovarajućim odgovorom doza se može povećati do 4 mg/kg/dan. Podaci o djelotvornosti lijeka Anakinre u djece mlađe od 2 godine s FMF-om su ograničeni.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Avatrombopag

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
B02BX08	Avatrombopag	Film tbl. a 20 mg	30 film tableta	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	1-4

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- liječenje teške trombocitopenije u odraslih bolesnika s hroničnom bolešću jetre koji će biti podvrgnuti invazivnom postupku.
- liječenje primarne hronične imunosne trombocitopenije (ITP) u odraslih bolesnika u kojih je bolest refraktorna na druge terapije (npr. kortikosteroide, imunoglobuline).
- teška životno ugrožavajuća hemioterapijom indukovana trombocitopenija.
- teški i vrlo teški stepen aplastične anemije + - imunosupresivna terapija oblika ATG – a i ciklosporina.

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži mišljenje hematologa sa nalazima bazične procjene i ranijim podacima o prethodnim linijama terapije
- Nema potrebe za hospitalizacijom bolesnika, ukoliko hospitalizacija nije indicirana iz drugih razloga.
- Odluka i mišljenje Hematološkog Konzilijuma Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju JZU UKC Tuzla.
- Mjesečni izvještaj Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze JZU UKC Tuzla o primjeni lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju

Terapija:

- Avatrombopag treba uzimati svaki dan u isto vrijeme (npr. ujutro ili uveče), s hranom, čak i kad se doza uzima rjeđe od jednom dnevno.

Doziranje u hroničnoj bolesti jetre:

- Prije primjene terapije Avatrombopagom kao i na sam dan invazivnog postupka/operacije potrebno je provjeriti broj trombocita.
- Preporučena dnevna doza avatrombopaga temelji se na broju trombocita u bolesnika i dana je u Tabeli 1. Doziranje treba započeti 10 do 13 dana prije planiranog postupka. Bolesnik se treba podvrgnuti operaciji 5. do 8. dan nakon zadnje doze avatrombopaga. Zbog ograničenih podataka, avatrombopag se ne smije uzimati duže od 5 dana u ovoj indikaciji.

Tabela 1: Preporučena dnevna doza avatrombopaga u indikaciji "trombocitopenija u hroničnoj bolesti jetre pred invazivni postupak/operaciju"

Broj trombocita ($\times 10^9/L$)	Doza koju treba uzimati jedanput dnevno	Trajanje doziranja
< 40	60 mg (tri tablete od 20 mg)	5 dana
≥ 40 do < 50	40 mg (dvije tablete od 20 mg)	5 dana

Hronična imunosna trombocitopenija i Teška životno ugrožavajuća hemioterapijom indukovana trombocitopenija:

- Primjenjuje se najniža dozu lijeka Avatrombopag kojom je moguće postići i održavati broj trombocita $\geq 50 \times 10^9/L$, potrebnu za smanjenje rizika od krvarenja.

Početni režim doziranja

- Preporučena početna doza lijeka Avatrombopage 20 mg (1 tableta) jednom dnevno, s hranom.

Praćenje i prilagodba doze

- Nakon što se započne s terapijom, broj trombocita treba procjenjivati najmanje jedanput sedmično, dok se ne ustali na vrijednost $\geq 50 \times 10^9/L$ i $\leq 150 \times 10^9/L$. U bolesnika koji avatrombopag primaju samo jednom ili dvaput sedmično, prvih sedmica terapije broj trombocita treba pratiti dvaput sedmično. Broj trombocita treba pratiti dvaput sedmično i nakon prilagodbe doze tokom liječenja.
- Nakon što se postigne stabilan broj trombocita, njihov broj potrebno je procijeniti najmanje jednom mjesečno. Poslije prestanka primjene avatrombopaga, broj trombocita treba određivati svake sedmice tokom najmanje 4 sedmice.
- Prilagodbe doze (Tabela 2 i Tabela 3) temelje se na odgovoru broja trombocita. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 40 mg (2 tablete).

Tabela 2: Prilagodba doze avatrombopaga u bolesnika s primarnom hroničnom imunosnom trombocitopenijom

Broj trombocita ($\times 10^9/L$)	Prilagodba doze ili postupak
< 50 nakon najmanje 2 sedmice liječenja avatrombopagom	• povišiti dozu zajedan nivo prema tabeli 3 • pričekati 2 sedmice kako bi se procijenili učinci ovog režima i eventualne kasnije prilagodbe doze
> 150 i ≤ 250	• sniziti dozu zajedan nivo prema tabeli 3 • pričekati 2 sedmice kako bi se procijenili učinci ovog režima i eventualne kasnije prilagodbe doze
> 250	• prekinuti primjenu avatrombopaga • povećati učestalost praćenja broja trombocita na dvaput sedmično • kad broj trombocita bude manji od $100 \times 10^9/L$, ponovno započeti terapiju dozom sniženom zajedan nivo prema tabeli 3
< 50 nakon 4 sedmice primjene avatrombopaga u dozi od 40 mg jednom dnevno	• prekinuti primjenu avatrombopaga
> 250 nakon 2 sedmice primjene avatrombopaga u dozi od 20 mg sedmično	• prekinuti primjenu avatrombopaga

Tabela 3: Nivoi doze avatrombopaga za titraciju u bolesnika s primarnom hroničnom imunosnom trombocitopenijom

Doza [‡]	Nivo doze
40 mg jednom dnevno	6
40 mg triput sedmično i 20 mg preostala četiri dana u sedmici	5
20 mg jednom dnevno*	4
20 mg triput sedmično	3
20 mg dvaput sedmično ILI 40 mg jednom sedmično	2
20 mg jednom sedmično	1

*Početni režim doziranja za sve bolesnike osim onih koji uzimaju umjerene ili jake dvojne induktore ili umjerene ili jake dvojne inhibitore CYP2C9 i CYP3A4/5 ili samog CYP2C9.

‡ Bolesnici koji uzimaju avatrombopag rjeđe od jednom dnevno moraju uzimati lijek jednako kroz sve sedmice, prema tačno određenom rasporedu.

Nivo doze 3: tri neuzastopna dana sedmično, npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom

Nivo doze 2: dva neuzastopna dana sedmično, npr. ponedjeljkom i petkom

Nivo doze 1: istog dana svakog sedmice, npr. ponedjeljkom

U slučaju da propuste dozu, bolesnici trebaju uzeti propuštenu dozu avatrombopaga čim se sjete. Bolesnici ne smiju uzeti dvije doze istodobno kako bi nadoknadili propuštenu dozu nego trebaju uzeti sljedeću dozu prema trenutnom rasporedu uzimanja.

Teški i vrlo teški stepen aplastične anemije

Početni režim doziranja

- Preporučena početna doza lijeka Avatrombopag je 40 mg (2 tablete jednom dnevno) za pacijente težine < 50 kg, odnosno 60 mg (3 tablete jednom dnevno) za pacijente tjelesne težine ≥ 50 kg.

Praćenje i prilagodba doze

- Nakon što se započne s terapijom, broj trombocita, vrijednost Hb i broj neutrofila treba procjenjivati najmanje jedanput sedmično. Nakon što se postigne stabilan broj neutrofila iznad 1000/mcl, Hb iznad 100 g/l i trombocita iznad 100x10⁹/l, KKS, DKS je potrebno pratiti mjesečno. Cut off procjene efikasnosti avatrombopaga u liječenju aplastične anemije određivati nakon 3 i 6 mjeseci terapije. Poslije prestanka primjene avatrombopaga, KKS, DKS treba određivati svake sedmice tokom najmanje 4 sedmice.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Bevacizumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L01FG01	Bevacizumab Monoklonalno antitijelo	amp. a 25 mg/mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	2 pac. sa Ca dojke + 3 pac.sa Ca ovarij a + 2 pac. sa Ca grlića

Doktrinarni pristup za – Bevacizumab za adultnu populaciju:

Indikacije:

- Bevacizumab je u kombinaciji s paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom dojke.
- Bevacizumab je u kombinaciji s kapecitabinom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom dojke za koje se liječenje drugim kemoterapijskim protokolima, uključujući taksane odnosno antracikline, ne smatra primjerenim. Lijekom Avastin u kombinaciji s kapecitabinom ne smiju se liječiti bolesnici koji su u proteklih 12 mjeseci u okviru adjuvantnog liječenja primali taksane ili antracikline.
- Bevacizumab je u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnica s uznapredovalim (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadiji IIIB, IIC i IV) epitelnim karcinomom jajnika, karcinomom jajovoda, primarnim peritonealnim karcinomom.
- Bevacizumab je u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom indiciran za liječenje odraslih bolesnica s prvim recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma osjetljivih na platinu, koje prethodno nisu bile liječene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.
- Bevacizumab je u kombinaciji s paklitakselom, topotekanom ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom indiciran za liječenje odraslih bolesnica s recidivom epitelnog karcinoma jajnika, karcinoma jajovoda ili primarnog peritonealnog karcinoma rezistentnih na platinu, koje prethodno nisu primile više od dva hemoterapijska protokola i koje prethodno nisu bile liječene bevacizumabom, drugim VEGF inhibitorima niti lijekovima koji djeluju na VEGF receptore.
- Bevacizumab je, u kombinaciji sa paklitakselom i cisplatinom ili, alternativno, sa paklitakselom i topotekanom kod pacijentkinja koji ne mogu da primaju terapiju platinom, indikovano za lečenje odraslih pacijentkinja sa perzistentnim, rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića maternice

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka bevacizumab Klinike za onkologiju i radioterapiju, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

Metastatski karcinom dojke

Preporučena doza lijeka je 10 mg/kg tjelesne težine jednom svake 2 sedmice ili 15 mg/kg tjelesne težine jednom svake 3 sedmice, primijenjeno u obliku intravenske infuzije.

Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije osnovne bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Epitelni karcinom jajnika, karcinom jajovoda, primarni peritonealni karcinom

Prva linija liječenja: Bevacizumab se primjenjuje uz karboplatin i paklitaksel do najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se bevacizumab primjenjuje sam do progresije bolesti ili najduže 15 mjeseci ili do pojave neprihvatljive toksičnosti, ovisno o tome što nastupi prije.

Preporučena doza lijeka bevacizumaba je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije.

Liječenje rekurentne bolesti osjetljive na platinu

Bevacizumab se primjenjuje u kombinaciji s karboplatinom i gemcitabinom tijekom 6, a najviše 10 ciklusa, ili u kombinaciji s karboplatinom i paklitakselom tijekom 6, a najviše 8 ciklusa, nakon čega se bevacizumab primjenjuje sam do progresije bolesti. Preporučena doza lijeka bevacizumaba je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije. Liječenje rekurentne bolesti rezistentne na platinu: bevacizumab se primjenjuje u kombinaciji s jednim od sljedećih lijekova - paklitakselom, topotekanom (primijenjenim jednom tjedno) ili pegiliranim liposomalnim doksorubicinom. Preporučena doza lijeka bevacizumaba je 10 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svake 2 sedmice u obliku intravenske infuzije. Kada se primjenjuje u kombinaciji s topotekanom, (koji se daje od 1. do 5. dana svake 3 sedmice), preporučena doza lijeka bevacizumaba je 15 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jednom svake 3 sedmice u obliku intravenske infuzije. Liječenje se preporučuje nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Karcinom grlića

Bevacizumab se primjenjuje u kombinaciji sa jednim od sljedećih hemioterapijskih režima: paklitaksel i cisplatin ili paklitaksel i topotekan, u dozi od 15 mg/kg tjelesne mase, primijenjene jednom u 3 nedelje u obliku intravenske infuzije. Preporučuje se da se terapija nastavi do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Bevacizumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L01FG01	Bevacizumab Monoklonalno antitijelo	amp. a 25 mg/mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	100 pacijenata Klinike za očne bolesti

Doktrinarni pristup za – Bevacizumab za adultnu populaciju u oftalmologiji:

Indikacije:

Indikacije za primjenu off label lijeka Bevacizumab su:

- dijabetički makularni edem
- Neovaskularna vlažna forma degeneracije makule
- sekundarni cistoidni makularni edeme
- miopska horoidalna neovaskularizacija
- liječenje poremećaja vida uzrokovanog neovaskularizacijom žilnice
- proliferativna dijabetička retinopatija
- retinopatija prematuriteta

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste oftalmologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka bevacizumab Klinike za očne bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Preporučena doza Bevacizumaba iznosi 1,25 mg/0,05 mL u obliku jedne intravitrealne injekcije, jednom mjesečno, tokom 3 uzastopna mjeseca, a potom reaplikacija za 8-16 sedmica. Ukoliko ne dođe do poboljšanja nakon treće doze, razmatra se primjena nekog drugog antiVEGF lijeka.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Bortezomib

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L01XX32	Bortezomib inhibitor proteasoma	prašak za otopinu za injekciju. Za i.v. 1 mg/1 ml, za s.c. 2,5 mg/1 ml.	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	1

Doktrinarni pristup za bortezomib

Indikacije:

- **progresija multiplog mijeloma** kada se može dati sam ili u kombinaciji sa drugim lijekovima, npr.: Talidomid tbl. ili caps., cyclophosphamid amp., doxorubicin amp. itd. ovisno o vrsti citostatskog protokola (opisano pod stavkom prethodno neliječeni multipli mijelom).
- **Prethodno neliječeni multipli mijelom:** gdje postoji više protokola polihemioterapije: MPV (Melphalan 9mg/m2/dan p.p. 1.-4.d.; Prednison 60 mg/m2/dan p.o. 1.-4.d.; Bortezomib 1,3 mg/m2 i.v. 1.,4.,8. i 11 dan ciklusa. 4 šestonedjeljnja ciklusa. **Vel-Dex** (Bortezomib 1,3 mg/m2 1.,4.,8.mi i 11.d.; Dexamethason 20 mg i.v. 1.,2.,4.,5.,8.,9.,11.i 12.dan). 8 tronedjeljnih ciklusa. **PAD** (Bortezomib 1,3 mg/m2 i.v. 1.,4.,8.i 11.d., Doxorubicin 9 mg/m2 i.v. 1.-4.d., Dexamethason 40 mg/dan i.v. 1.-4.d.; 9.-12.d.; 17.-20.d.). VTD Bortezomib 1,3 mg/m2 i.v. 1.,4.,8.i 11.d.; Thalidomid 200 mg/dan p.o.; Dexamethason 40 mg/dan 1.,2.,4.,5.,8.,9.,11.i 12.dan). 4-6 tronedjeljnih ciklusa. **VDT-PACE** (Bortezomib 1,0 mg/m2 i.v. 1.,4.,8.i 11.d.; Dexamethason 40 mg/dan i.v. 1.-4- d., Thalidomid a 200 mg /dan p.o. 4.-7.d.; Cisplatinum 10 mg/m2 dan i.v. 1.-4.d.; Doxorubicin 9 mg/m2/dan i.v. Continuirana infuzija 1.-4.d.; Etoposid 40 mg/m2/dan i.v. Continuirana inf. 1.-4.d.; Cyclophosphamid 400 mg/m2/dan i.v. Contrinuirana inf. 1.-4.d.; granulocitni faktor rasta 5mikrograma/kgTT/dan počevši od 7.d. Do oporavka neutrofila 2 šestonedjeljnja ciklusa.
- **Prethodno neliječeni Non Hodgkin limfom oblika mantle cell limfoma:** Bortezomib 1,3 mg/m2 1.,4.,8.i 11.d., Rituximab a 375 mg/m2 i.v. 1.d., cyclophosphamid 750 mg/m2 i.v. 1.d.; doxorubicin 50 mg/m2 1.d.; Prednison 100 mg/m2 p.o. 1.,2.,3.,4.i 5.dan. 6-8 tronedjeljnja ciklusa.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za liječenje malignih i nemalignih hematoloških oboljenja UKC Tuzla, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Detaljno opisana pod stavkom indikacije.

Evaluacija efikasnosti terapije :

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

OPERATIVNI PROGRAM

Botulinum toxin A

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
M03AX01	Botulinum toxin A	prašak za otopinu za injekciju 100 i.j.	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	2

Doktrinarni pristup

Dijagnoza postavljena na osnovu kliničke slike, neurološkog nalaza, a nakon isključenja drugih bolesti.

Indikacije:

- Fokalne distonije (Blepharospasmus, Dystonia cervicalis, Graphspasmus)

Indikaciju postavlja educirani neurolog na Klinici za neurologiju UKC Tuzla.

Uobičajena doza kod sve tri navedene indikacije je 100j Botoxa u jednoj aplikaciji. Kod nekih bolesnika sa cerviklanom distonijom potrebno je aplicirati 200 j Botoxa.

Aplikacija se mora ponavljati otprilike svakih šest mjeseci.

Medicinska dokumentacija:

- Prijedlog za tretman Botoxom daje Konzilij Klinike, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Brolucizumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj ampula u 2025. godini
S01LA06	Brolucizumab	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici 19,8 mg / 0,165 ml Bočica 27,6 mg/ 0,23 ml otopine za injekciju	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	20

Doktrinarni pristup

Brolucizumab je jednolančani fragment humaniziranog monoklonskog Fv (scFv) antitijela molekularne težine od ~26 kDa. Povišene razine signaliziranja kroz put vaskularnog endotelnog faktora rasta A (VEGF-A) povezane su s patološkom okularnom angiogenezom i edemom mrežnice. Brolucizumab se veže visokim afinitetom na izoforme VEGF-A (npr. na VEGF110, VEGF121, i VEGF165), čime se sprječava vezanje VEGF-A na njegove receptore VEGFR-1 i VEGFR-2. Inhibicijom vezanja VEGF-A brolucizumab suzbija proliferaciju endotelnih stanica, smanjujući time patološku neovaskularizaciju i vaskularnu propusnost.

Indikacije:

Brolucizumab je indiciran u odraslih za liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (engl. *age-related macular degeneration*, AMD).

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste oftalmologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta
- Mišljenje Konzilijuma za uviđenje lijeka brolucizumab Klinike za očne bolesti UKC Tuzla, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

Brolucizumab je namijenjen isključivo za intravitrealnu primjenu.

Preporučena doza iznosi 6 mg brolucizumaba (0,05 ml otopine) primijenjeno intravitrealnom injekcijom svake 4 sedmice (jednom mjesečno) za prve 3 doze. Nakon toga ljekar može individualizirati intervale liječenja na osnovu aktivnosti bolesti, procijenjene parametrima vidne oštine i/ili anatomskim parametrima. Procjena aktivnosti bolesti preporučuje se napraviti 16 sedmica (4 mjeseca) nakon početka liječenja. U bolesnika bez znakova aktivnosti bolesti treba razmotriti liječenje svakih 12 sedmica (3 mjeseca). U bolesnika s aktivnom bolesti treba razmotriti liječenje svakih 8 sedmica (2 mjeseca). Ljekar može nadalje individualizirati intervale liječenja na osnovu aktivnosti bolesti.

Evaluacija:

- Evaluacija toka bolesti vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZOTK.

OPERATIVNI PROGRAM

Ciklosporin (kapi za oči)

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
S01XA18	Ciklosporin	Kapi za oči, emulzija 0,5 mg/mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	10

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Ciklosporin kapi za oči se koriste za podsticanje lučenja suza kod pacijenta kod kojih se pretpostavlja da je produkcija suza smanjena usljed upale oka koja je praćena keratokonjunktivisom sicca. Povećana produkcija suza nije zabilježena kod pacijenata koji trenutno uzimaju topikalne protivupalne lijekove ili imaju ugrađene zatvarače suznog kanala.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste oftalmologije u toku hospitalizacije na Klinici za očne bolesti sa kratkom anamnezom, dijagnostikom i prepučenom terapijom
- Mišljenje Konzilijuma za uvođenje lijeka Ciklosporin Klinike za očne bolesti JZU UKC Tuzla

Terapija:

Ciklosporin se primjenjuje ukapavanjem u oko.

Prije upotrebe jednodozna bočica se okrene nekoliko puta kako bi se postigla ujednačena, bijela, neprozirna emulzija. Ciklosporin kapi za oči 0,05% se mogu koristiti istovremeni sa vještačkim suzama, uz razmak od 15 minuta između primjene proizvoda.

Doza:

Ukapati 1 kap preporučene doze lijeka ciklosporin u svako oko, dva puta dnevno, svakih 12 sati.

Trajanje liječenja:

Po preporuci specijaliste oftalmologije Klinike za očne bolesti, do postojanja potrebe za terapijom. Preporučeni minimalni period trajanja liječenja je 6 mjeseci.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija toka bolesti vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM Ciklosporin

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Pakovanje	Način propisivanja lijeka	Evalucija efikasnosti terapije	Predvideni broj pacijenata u 2025. godini
L04AD01	Ciklosporin	oralna otopina 100mg/mL	50 mL	SZU (Stacionarne zdravst. ustanove)	1 godišnje	15-18

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Transplantacijska medicina(transplantacija bubrega, jetre i drugih organa)
- Reumatologija (autoimune bolesti)
- Nefrologija (nefrotski sindrom)
- Gastroenterologija (upalne bolesti crijeva)
- Kada su iscrpljene druge mogućnosti liječenja pristupa se liječenju imunosupresivima

Medicinska dokumentacija:

- Otpusno pismo nakon obavljenog liječenja sa dokazom referentnih nalaza i dijagnostičkih procedura, specifičnih za navedene indikacije.
- Konzilijarno mišljenje nadležne klinike JZU UKC Tuzla, jedan primjerak dostaviti u Zavod za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Transplantacija bubrega: 9 ± 3 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze
- Transplantacija jetre: 8 ± 4 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze
- Transplantacija srca: 7 ± 3 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze
- Nefrotski sindrom:
 - Odrasli: 5 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze (kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom: 2,5 mg/kg/dan uz pažljiv monitoring)
 - Djeca: 6 mg/kg/dan podijeljeno u dvije doze. Kod oštećenja renalne funkcije doza ne bi trebala prelaziti 2,5 mg/kg/dan.
- Ostale bolesti: 2 mg/kg podjeljeno u dvije doze (inicijalno)
- U transplantacijskoj medicini liječenje Ciklosporinom traje dok traje i funkcija presađenog organa. Doziranje je individualno i određuje se prema koncentraciji lijeka u krvi, zbog toga su terapijske doze promjenljive.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

Primjena ciklosporina u hematologiji

Indikacije:

- Akutno i hronično odbacivanje kalema nakon alogene transplantacije koštane srži
- Aplastična anemija
- ImunotrombocitopenijAutoimuna hemolitička anemija(Coombs pozitivna)
- Mijelodisplastični sindrom
- T-ćelijski sindrom

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Klinike za hematologiju i transplantaciju MČH, jedan primjerak dostaviti u Zavod za kliničku farmakologiju
- Otpusno pismo
- Mišljenje ordinirajućeg ljekara specijaliste

Kontrolni parametri jedanput mjesečno:

- Status urina
- Diferencijalna krvna slika
- Kreatinin
- Na,K,Ca,P,Mg
- GPT
- Acidum uricum

Doza lijeka:

- 2,5-7mg/kg/TT ili kod alogentransplantiranih MČH koncentracija lijeka u serumu (200-400 ng/mL)

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

- Ciklosporin poznat kao i *Ciklosporin A* predstavlja treću generaciju imunosupresivnih lijekova. To je snažan imunosupresivni lijek i prirodni metabolit gljivica *Trichoderma polysporum* i *Cylindrocarpon*. Osnovni način djelovanja ovog lijeka je inhibicija sinteze i difuzije interleukina-2 (IL-2) koji je jedan od najvažnijih limfokina sa hemotaksičkim djelovanjem. Svoju primjenu je našao i u oftalmologiji gdje je postao sastavni dio terapije nekih teških oftalmoloških oboljenja.

Način primjene ciklosporina u oftalmologiji:

- oralno (kapsule od 25, 50 i 100mg, oralna otopina),
- intravenski (infuzija ampule od 50mg) i
- lokalno (2% uljni rastvor kapi ili mast za oči)

Indikacije za primjenu ciklosporina u oftalmologiji:

- Transplantacija rožnice (visokorizični pacijenti sa transplantacijom rožnice, uključujući i razmekšanje rožnice i imunodeficientni Mooren-ov ulcus);
- Teški hronični uveitisi (naročito vezani za poremećaje funkcije imunog sistema autoimuna ili alergijska oboljenja npr. Behcetova bolest, Vogt-Koyanagi-Harada sindrom);
- Simpatička oftalmija;
- Teški oblici keratoconjunctivitis sicca vezani za Sjogrenov sindrom;
- Retinopatije autoimune ili virusne etiologije (citomegalo virusni retinitis, retinohoroidopathia Birdshot).

Terapijske doze i način primjene ciklosporina u oftalmologiji:

- U prevenciji odbacivanja transplantata kod visoko rizične grupe pacijenata peroralno ili intravenski u dvije doze do 15mg/kg/dan prva 2 dana, do 7,5 mg druga dva dana, i nakon toga do 5mg/kg do 4 mjeseca odnosno do vađenja konaca, te lokalno uljane kapi u zavisnosti od lokalnog nalaza.
- U terapiji teških hroničnih stražnjih i intermedijernih kortiko i citotoksično rezistentnih uveitisa peroralno ili intravenski 5 do 7mg/kg dnevno u dvije doze uz mlijeko ili sok.
- Simpatička oftalmija peroralno ili intravenski 5 do 10mg/kg dnevno u jednoj jutarnjoj dozi uz mlijeko ili sok.
- Teški oblici keratoconjunctivitisa lokalno uljane kapi 4x1 prve 2 sedmice, nakon toga 3x1 sedmicu, zatim 2x1 sedmicu i 1x1 kap 1 sedmicu u zavisnosti od lokalnog nalaza.
- Retinopatije autoimune ili virusne etiologije peroralno 5 do 7 mg/kg dnevno u dvije doze.

Cilj terapije ciklosporinima u oftalmologiji:

- Remisija oboljenja.
- Postizanje koncentracije lijeka u serumu i očnoj vodici između 100-400µg/L za vrijeme terapije.

Potrebna medicinska dokumentacija:

- Otpusno pismo nakon hospitalnog liječenja sa dokazom referentnih nalaza i dijagnostičkih procedura specifičnih za gore navedene indikacije (npr. da je transplantacija urađena).
- Konzilijarno mišljenje Klinike za očne bolesti JZU UKC Tuzla, jedan primjerak dostaviti u Zavod za kliničku farmakologiju.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije se vrši jednom godišnje i dostavlja se ZZOTK.

OPERATIVNI PROGRAM

Deferasiroks

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
V03AC03	Deferasiroks	Film tablete 90 180 i 360 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	1

Doktrinarni pristup za -- Deferasiroks:

Indikacije:

- Liječenje hroničnog preopterećenja željezom zbog transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća
- Liječenje hroničnog preopterećenja željezom koje zahtijeva terapiju helatorima željeza kad je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća za bolesnike u dobi od 10 godina i starije sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka deferasiroks Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Preporučena početna dnevna doza deferasiroks filmom obloženih tableta je 14 mg/kg tjelesne težine. Početna dnevna doza deferasiroks filmom obloženih tableta od 21 mg/kg može se razmotriti u bolesnika u kojih treba sniziti povišene razine željeza u tijelu, a koji također primaju više od 14 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (približno >4 jedinice/mjesec za odraslog).
- Početna dnevna doza deferasiroks filmom obloženih tableta od 7 mg/kg može se razmotriti u bolesnika u kojih ne treba snižavati razine željeza u tijelu, a koji također primaju manje od 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (približno <2 jedinice/mjesec za odraslog). Mora se pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povišenje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost. U bolesnika u kojih je dobra regulacija već postignuta liječenjem deferoksaminom početna doza deferasiroks filmom obloženih tableta može iznositi trećinu brojčane vrijednosti doze deferoksamina (npr. bolesnik koji prima 40 mg/kg/dan deferoksamina tijekom 5 dana sedmično (ili ekvivalentno), može se prebaciti na početnu dnevnu dozu deferasiroks filmom obloženih tableta od 14 mg/kg/dan). Kada to rezultira dnevnom dozom manjom od 14 mg/kg tjelesne težine, mora se pratiti odgovor bolesnika i razmotriti povećanje doze ako se ne postigne dovoljna djelotvornost.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Denosumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija	Predvideni broj pacijenata u 2025. godini
M05BX04	Denosumab	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici 60 mg /1 mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	40

Doktrinarni pristup

Denosumab je humano monoklonalno IgG2 antitijelo proizvedeno iz ćelijske linije sisavaca (CHO) pomoću rekombinantne DNA tehnologije, usmjereno na RANKL za koji se veže visokim afinitetom i specifičností, sprječavajući aktivaciju njegovog receptora RANK na površini prekursora osteoklasta i na osteoklastima. Sprječavanje RANKL/RANK interakcije inhibira stvaranje osteoklasta te njihovu funkciju i preživljavanje te stoga smanjuju resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti. 1 ml otopine za injekciju sadrži 60 mg denosumaba (60 mg/mL).

Indikacije:

- Liječenje gubitka koštane mase usljed osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca koji imaju povećan rizik od pojave fraktura.

Doziranje i način primjene:

- U terapiji gubitka koštane mase u slučaju osteoporoze preporučena doza Denosumaba je jedna ampula od 60 mg svakih šest mjeseci, primjenjena u obliku jedne subkutane injekcije u bedro, trbuh ili na stražnju stranu nadlaktice.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta.
- Mišljenje Konzilijuma za uvođenje lijeka Denosumab Klinike za interne bolesti.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Dienogest

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
G03DB08	Dienogest	Tablete 2 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	30

Doktrinarni pristup za Dienogest tablete

Indikacije:

- Peritonealna endometrioza
- Ovarijska endometrioza
- Duboka infiltrativna endometrioza

Medicinska dokumentacija:

- Patohistološka potvrda endometrioze (PHD) nalaz.
- Nalaz specijaliste ginekologa iz specijalističke ambulante UKC Tuzla i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijentice
- Konzilijarno mišljenje Klinike za ginekologiju i akušerstvo

Terapija:

- Terapijska doza Dienogest 2 mg, 1x2 mg p.o.

Oblik lijeka:

- tablete

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Dimetil fumarat

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AX07	Dimetil fumarat antiinflamatorni lijek	Tvrde gastrobezistentne kapsule : a 120 mg; a 240 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	5

Doktrinarni pristup za Dimetil fumarat:

Indikacije:

- Liječenje odraslih pacijenata s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom.

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži Konzilijarno mišljenje i preporuku od strane ljekara specijaliste (neurolozi ili neuropsihijatri sa iskustvom u liječenju multiple skleroze) ili otpusno pismo nakon hospitalizacije u Klinici za neurologiju UKC Tuzla sa kratkom anamnezom, dijagnozom i preporučenom terapijom. Hospitalizacija nije obavezna, osim ako nije indicirana iz drugih razloga.
- Konzilijarno mišljenje ili otpusno pismo ili specijalistički nalaz se dostavlja: jedan primjerak za Kliniku za neurologiju i Zavodu za kliničku farmakologiju, jedan pacijentu i jedan ZZO TK.

Terapija:

- Početna doza je 120 mg dva puta na dan 7 dana. Nakon 7 dana dozu treba povećati na preporučenu dozu održavanja od 240 mg dva puta na dan.
- Ako pacijent propusti dozu, ne smije uzeti dvostruku dozu. Pacijent može uzeti propuštenu dozu samo ako je između doza prošlo 4 sata. U suprotnom, pacijent treba sačekati vrijeme kada prema rasporedu uzima sljedeću dozu.
- Privremeno smanjenje doze na 120 mg dva puta na dan može smanjiti pojavu crvenila uz osjećaj vrućine i gastrointestinalnih neželjenih reakcija. Unutar mjesec dana treba nastaviti s preporučenom dozom održavanja od 240 mg dva puta na dan.
- Lijek dimetil fumarat treba uzeti s hranom. Uzimanje lijeka dimetil fumarat sa hranom može poboljšati podnošljivost kod pacijenata koji imaju crvenilo uz osjećaj vrućine ili gastrointestinalne neželjene reakcije.
- **Evaluacija efikasnosti terapije:**
Vrši se od strane Konzilija Klinike za neurologiju UKC Tuzla u periodičnim periodima od jedne godine. Redovno praćenje neurologa/neuropsihijatra koji se uže bavi multiplom sklerozom u periodima od 3 mjeseca.

OPERATIVNI PROGRAM

D-Penicilamin

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
M01CC01	d-penicilamin	Tableta a 250 mg	SZU (Stacionarne zdravst. ustanove)	Jednom godišnje	4

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Lijek d-penicilamin indiciran je u terapiji Wilsonove bolesti.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilijuma za uvođenje lijeka D penicilamin Klinike za neurologiju. Jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Inicijalna doza: 0.75 do 1.5 g per os podijeljeno u 4 jednake doze. Ukoliko dođe do pojave bakra u urinu više od 2 mg dnevno, tretman nastaviti tokom naredna 3 mjeseca. Doza održavanja: Određuje se spram nivoa izlučenog bakra u urinu te koncentracije slobodnog bakra u serumu. Terapija je doživotna. Doza lijeka ne bi trebala premašivati 2 g dnevno.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Eksemestan

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L02BG06	Eksemestan Inhibitor aromataze	Filmom obložene tablete 25 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	5 pacijenata

Doktrinarni pristup za – Eksemestan za adultnu populaciju:

Indikacije:

- Eksemestan JGL je indiciran za adjuvantno liječenje žena u postmenopauzi s invazivnim rakom dojke u ranom stadiju (engl. early breast carcinoma, EBC) s pozitivnim estrogenskim receptorima, nakon početnog adjuvantnog liječenja tamoksifenom u trajanju od 2-3 godine.
- Eksemestan JGL je indiciran za liječenje uznapredovalog raka dojke, u žena sa spontano nastalom ili induciranom postmenopauzom čija je bolest progredirala nakon antiestrogenskog liječenja. Djelotvornost nije dokazana u bolesnica s negativnim estrogenskim receptorima.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka eksemestan (ili Onkološki konzilij) Klinike za onkologiju i radioterapiju, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Preporučena je doza 25 mg (jedna tableta) jedanput na dan, najbolje nakon obroka.
- U bolesnica s rakom dojke u ranom stadiju, liječenje eksemestanom mora se nastaviti do ukupno pet godina kombiniranog sekvencijskog adjuvantnog hormonskog liječenja (tamoksifen, nakon toga eksemestan) ili ranije ako je došlo do pojave relapsa tumora.
- U bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, liječenje eksemestanom mora se nastaviti do dokazane progresije tumora.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

Eltrombopag

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
B02BX05	Eltrombopag	Film tbl. a 25 mg; 50 mg; 75 mg	28 film tableta	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	1-4

Doktrinarni pristup

Indikacije:

1. Idiopatska trombocitopenija kod bolesnika starijih od 1 godine, a koji su već prošli prve linije liječenja (kortikosteoridi ili imunoglobulini) bez odgovarajućeg željenog efekta.
2. Trombocitopenija kod odraslih sa infekcijom virusom hepatitisa C, ukoliko su imali nuspojave pri liječenju interferonom.
3. Liječenje odraslih bolesnika sa citopenijom usljed teškog stepena aplastične anemije.

Kontraindikacije:

- Alergija na Eltrombopag ili neki drugi sastojak ovog lijeka
- Povećan broj trombocita u perifernoj krvi
- Pojava krvnih ugrušaka u krvnim sudovima
- Akutna insuficijencija jetre
- Oboljenje bubrega sa oštećenom bubrežnom funkcijom
- Abnormalni testovi funkcije jetre
- Antifosfolipidni sindrom
- Poremećaj zgrušavanja krvi usljed mutacije faktora V Leiden ili usljed deficijencije antitrombina III
- Trudnoća i dojenje

Upozorenje i mjere opreza u slučajevima:

- povećanog rizika stvaranja grvnih ugrušaka
- ukoliko pacijent ima kataraktu
- ne preporučuje se davati djeci mlađoj od 1 godine koja imaju ITP, ili osobama mlađim od 18 godina sa trombocitopenijom usljed virusnog C hepatitisa ili aplastične anemije

Upozorenja kod uzimanja drugih lijekova, hrane i pića istovremeno sa eltrombopagom, a koji mogu uticati na djelovanje eltrombopaga:

- antacidi
- statini
- ciklosporin
- neki lijekovi za liječenje HIV infekcija
- minerali i vitamni koji se nalaze u nadomjesnim preparatima
- ne uzimati Revolade istovremeno sa mliječnim proizvodima

Moguće nuspojave:

- Pojava ugrušaka u krvnim sudovima
- Povišeni jetreni enzimi ili rjeđe povišeni bilirubini
- Mučnina i proljev
- Kožni osip
- Bolovi i grčevi u mišićima
- Ranice u ustima

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži mišljenje hematologa sa nalazima bazične procjene i ranijim podacima o prethodnim linijama terapije
- Nema potrebe za hospitalizacijom bolesnika, ukoliko hospitalizacija nije indicirana iz drugih razloga.
- Odluka i mišljenje Hematološkog Konzilijuma Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju JZU UKC Tuzla.
- Mjesečni izvještaj Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze JZU UKC Tuzla o primjeni lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju

Terapija:

- Idiopatska trombocitopenija

Eltrombopag se u hematoloških bolesnika sa idiopatskom trombocitopenijom ordinira peroralno u vidu filmom obložene tablete (preporučuje se 4 sata prije i 2 sata nakon uzimanja tablete ne uzimati nikako mliječne proizvode, antacide niti nadomjestke minerala), u jednokratnoj dnevnoj dozi od 50 mg dnevno. Za djecu od 1 do 5 godina starosti, dnevna doza je 25 mg. Cilj terapije je postići vrijednost trombocita iznad 50, a poželjno bi bilo i iznad 100 tj postići referentne vrijednosti, čime se smanjuje rizik od bilo kakvog oblika krvarenja. Također podizanjem vrijednosti trombocita omogućuju se i bilo koji drugi medicinski zahvati ili pretrage, a koji su apsolutno indicirani u slučajevima teške trombocitopenije. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 75 mg.

- Trombocitopenija povezana s hroničnim hepatitisom C (HCV)

Liječenje eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Dozu eltrombopaga treba povećavati ako je potrebno, za 25 mg svake 2 sedmice kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita potrebna za započinjanje antivirusnog liječenja. Doza od 100 mg eltrombopaga jednom dnevno se ne smije prekoračiti. Broj trombocita tokom antivirusnog liječenja potrebno je pratiti svake sedmice, sve do postizanja stabilne vrijednosti broja trombocita, obično oko 50.000-75.000/ μ l. Nakon toga treba kontrolisati jednom mjesečno kompletnu krvnu sliku uključujući broj trombocita, te razmaz periferne krvi.

- Teška aplastična anemija

Početni režim doziranja Liječenje eltrombopagom bi trebalo započeti dozom od 50 mg jednom dnevno. Hematološki odgovor zahtijeva titraciju doze, općenito do 150 mg, i može potrajati do 16 sedmica nakon početka primjene eltrombopaga. Dozu eltrombopaga bi trebalo prilagoditi povećavajući je prema potrebi za po 50 mg svake 2 sedmice kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita $\geq 50.000/\mu$ l. Doza od 150 mg eltrombopaga dnevno se ne smije prekoračiti.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Odgovor na terapiju se očekuje između osmog i desetog dana od početka uzimanja terapije, odnosno za jednu do dvije sedmice, a u vidu porasta broja trombocita.
- Po postizanju terapijskog odgovora, nastaviti dalje uzimati lijek u istoj dnevnoj dozi.
- U slučaju porasta broja trombocita iznad gornje referentne vrijednosti smanjiti dozu lijeka na 25 mg dnevno ili privremeno isključiti lijek iz terapije.
- U prvoj fazi, tj na samom početku uzimanja lijeka, ukoliko je moguće pratiti češće nalaz krvne slike (u bolničkim uslovima po mogućnosti i svaki dan), a kasnije po postizanju terapijskih vrijednosti pratiti krvnu sliku jednom sedmično, ili dva do tri puta mjesečno, u daljem praćenju ukoliko se broj trombocita stabilizuje dovoljne su kontrole krvne slike jednom mjesečno
- Odsustvo odgovora se definiše kao odsustvo porasta vrijednosti trombocita ili i dalje pojave hemoragijskog sindroma nakon mjesec dana terapije.

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

OPERATIVNI PROGRAM

Eltrombopag

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
B02BX05	Eltrombopag	Film tbl. a 25 mg; 50 mg; 75 mg	28 film tableta	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	1-4

Doktrinarni pristup

Indikacije:

1. Idiopatska trombocitopenija kod bolesnika starijih od 1 godine, a koji su već prošli prve linije liječenja (kortikosteroidi ili imunoglobulini) bez odgovarajućeg željenog efekta.
2. Trombocitopenija kod odraslih sa infekcijom virusom hepatitisa C, ukoliko su imali nuspojave pri liječenju interferonom.
3. Liječenje odraslih bolesnika sa citopenijom usljed teškog stepena aplastične anemije.

Kontraindikacije:

- Alergija na Eltrombopag ili neki drugi sastojak ovog lijeka
- Povećan broj trombocita u perifernoj krvi
- Pojava krvnih ugrušaka u krvnim sudovima
- Akutna insuficijencija jetre
- Oboljenje bubrega sa oštećenom bubrežnom funkcijom
- Abnormalni testovi funkcije jetre
- Antifosfolipidni sindrom
- Poremećaj zgrušavanja krvi usljed mutacije faktora V Leiden ili usljed deficijencije antitrombina III
- Trudnoća i dojenje

Upozorenje i mjere opreza u slučajevima:

- povećanog rizika stvaranja grvnih ugrušaka
- ukoliko pacijent ima kataraktu
- ne preporučuje se davati djeci mlađoj od 1 godine koja imaju ITP, ili osobama mlađim od 18 godina sa trombocitopenijom usljed virusnog C hepatitisa ili aplastične anemije

Upozorenja kod uzimanja drugih lijekova, hrane i pića istovremeno sa eltrombopagom, a koji mogu uticati na djelovanje eltrombopaga:

- antacidi
- statini
- ciklosporin
- neki lijekovi za liječenje HIV infekcija
- minerali i vitamini koji se nalaze u nadomjesnim preparatima
- ne uzimati Revolade istovremeno sa mliječnim proizvodima

Moguće nuspojave:

- Pojava ugrušaka u krvnim sudovima
- Povišeni jetreni enzimi ili rjeđe povišeni bilirubini
- Mučnina i proljev
- Kožni osip

- Bolovi i grčevi u mišićima
- Ranice u ustima

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži mišljenje hematologa sa nalazima bazične procjene i ranijim podacima o prethodnim linijama terapije
- Nema potrebe za hospitalizacijom bolesnika, ukoliko hospitalizacija nije indicirana iz drugih razloga.
- Odluka i mišljenje Hematološkog Konzilijuma Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju JZU UKC Tuzla.
- Mjesečni izvještaj Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze JZU UKC Tuzla o primjeni lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju

Terapija:

- Idiopatska trombocitopenija

Eltrombopag se u hematoloških bolesnika sa idiopatskom trombocitopenijom ordinira peroralno u vidu filmom obložene tablete (preporučuje se 4 sata prije i 2 sata nakon uzimanja tablete ne uzimati nikako mliječne proizvode, antacide niti nadomjestke minerala), u jednokratnoj dnevnoj dozi od 50 mg dnevno. Za djecu od 1 do 5 godina starosti, dnevna doza je 25 mg. Cilj terapije je postići vrijednost trombocita iznad 50, a poželjno bi bilo i iznad 100 tj postići referentne vrijednosti, čime se smanjuje rizik od bilo kakvog oblika krvarenja. Također podizanjem vrijednosti trombocita omogućuju se i bilo koji drugi medicinski zahvati ili pretrage, a koji su apsolutno indicirani u slučajevima teške trombocitopenije. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 75 mg.

- Trombocitopenija povezana s hroničnim hepatitisom C (HCV)

Liječenje eltrombopagom treba započeti dozom od 25 mg jednom dnevno. Dozu eltrombopaga treba povećavati ako je potrebno, za 25 mg svake 2 sedmice kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita potrebna za započinjanje antivirusnog liječenja. Doza od 100 mg eltrombopaga jednom dnevno se ne smije prekoračiti. Broj trombocita tokom antivirusnog liječenja potrebno je pratiti svake sedmice, sve do postizanja stabilne vrijednosti broja trombocita, obično oko 50.000-75.000/ μ l. Nakon toga treba kontrolisati jednom mjesečno kompletnu krvnu sliku uključujući broj trombocita, te razmaz periferne krvi.

- Teška aplastična anemija

Početni režim doziranja Liječenje eltrombopagom bi trebalo započeti dozom od 50 mg jednom dnevno. Hematološki odgovor zahtijeva titraciju doze, općenito do 150 mg, i može potrajati do 16 sedmica nakon početka primjene eltrombopaga. Dozu eltrombopaga bi trebalo prilagoditi povećavajući je prema potrebi za po 50 mg svake 2 sedmice kako bi se postigla ciljana vrijednost broja trombocita $\geq 50.000/\mu$ l. Doza od 150 mg eltrombopaga dnevno se ne smije prekoračiti.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Odgovor na terapiju se očekuje između osmog i desetog dana od početka uzimanja terapije, odnosno za jednu do dvije sedmice, a u vidu porasta broja trombocita.
 - Po postizanju terapijskog odgovora, nastaviti dalje uzimati lijek u istoj dnevnoj dozi.
 - U slučaju porasta broja trombocita iznad gornje referentne vrijednosti smanjiti dozu lijeka na 25 mg dnevno ili privremeno isključiti lijek iz terapije.
 - U prvoj fazi, tj na samom početku uzimanja lijeka, ukoliko je moguće pratiti češće nalaz krvne slike (u bolničkim uslovima po mogućnosti i svaki dan), a kasnije po postizanju terapijskih vrijednosti pratiti krvnu sliku jednom sedmično, ili dva do tri puta mjesečno, u daljem praćenju ukoliko se broj trombocita stabilizuje dovoljne su kontrole krvne slike jednom mjesečno
 - Odsustvo odgovora se definiše kao odsustvo porasta vrijednosti trombocita ili i dalje pojave hemoragijskog sindroma nakon mjesec dana terapije.
- Evaluacija efikasnosti terapije vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Eritropoetin/epoetin beta/darbepoetin alfa

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evalucija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
B03XA01	Epoetin alfa/ Epoetin beta/ Darbepoetin alfa	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 2000, 20000, 50 000 i, j a 50, 75, 100 mcg a 10, 20, 150, 300 mcg	SZU	Jednom godišnje	2 hematološka pacijenta

Doktrinarni pristup u liječenju anemije eritropoetinom u hematoloških pacijenata

Darbepoetin alfa

Indikacije:

- Simptomatska anemija u mijelodisplastičnom sindromu (MDS)
- Izolovana aplazija eritroidne loze – PRCA – Pure Red Cell Aplasia

Kontraindikacije:

- loše regulisana hipertenzija
- infarkt miokarda ili moždani udar u mjesecu koji prethodi liječenju sa EPO
- nestabilna angina pectoris ili
- povećan rizik od tromboze dubokih vena poput venske tromboembolije u istoriji bolesti.

Opres: kod primjene:

U bolesnika sa epilepsijom i kod pacijenata koji koriste ciklosporin i takrolimus.

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži mišljenje hematologa sa nalazima bazične procjene anemije i rezervi željeza (eritrociti, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, retikulociti, Fe (s), feritin), nivo eritropoetina u serumu, mijelogram i/ili patohistološki nalaz biopsije koštane srži.
- Nema potrebe za hospitalizacijom bolesnika, ukoliko hospitalizacija nije indicirana iz drugih razloga.
- Odluka i mišljenje Hematološkog Konzilijuma Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju JZU UKC Tuzla.

Terapija – doziranje:

- Darbepoetin – alfa se u hematoloških pacijenata sa simptomatskom anemijom ordinira subkutano – s.c. svake druge sedmice u dozi od 150 – 300 mcg. Cilj terapije je postići nivo Hb od 10 do 12 g/dl a da ne prevaziđe 12 g/dl odnosno postići da vrijednost Hb bude iznad 90 g/dl kada se očekuje da anemija bude asimptomatska odnosno da ne zahtijeva ordiniranje transfuzije eritrocita.
- Za hematološke pacijente zbog doziranja odgovarale bi ampule od 150 mcg i 300 mcg.

Evalucija efikasnosti terapije:

- Odgovor na terapiju se definiše kao porast nivoa Hb na vrijednosti od 10 do 12 g/dl ili porast nivoa Hb za 1,5 g/dl ili kao postizanje transfuzione neovisnosti o eritrocitima nakon 8 nedjelja terapije. Po postizanju željenog odgovora na potrebnu dozu eritropoetina, preporučuje se nastaviti sa ordiniranjem eritropoetina a dozu prilagoditi nivou tolerancije.

- Ako je porast hemoglobina veći od 2 g/dl (1,25 mmol/l) u četiri tjedna, smanjiti dozu za otprilike 25%.
- Ako hemoglobin prijeđe 12 g/dl (7,5 mmol/l), treba uzeti u obzir smanjenje doze. Ako hemoglobin nastavi rasti, dozu se mora smanjiti za otprilike 25%. Ako nakon smanjenja doze hemoglobin nastavi rasti, mora se privremeno prekinuti liječenje dok se hemoglobin ne počne snižavati te tada ponovo početi terapiju s dozom otprilike 25% nižom od prethodne.
- Hemoglobin treba mjeriti svake sedmice ili svake dvije sedmice dok ne postane stabilan. Nakon toga hemoglobin se može mjeriti u dužim razmacima.
- Odsustvo odgovora se definiše kao odsustvo porasta Hb za 1,5 g/dl ili odsustvo smanjenja transfuzione ovisnosti nakon 8 nedjelja terapije.
- Evaluacija efikasnosti terapije se vrši jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

Rekombinantni humani eritropoetin - epoetin beta

Indikacije:

- Simptomatska anemija u mijelodisplastičnom sindromu (MDS)
- Izolovana aplazija eritroidne loze – PRCA – Pure Red Cell Aplasia

Kontraindikacije:

- loše regulisana hipertenzija.
- infarkt miokarda ili moždani udar u mjesecu koji prethodi liječenju sa EPO.
- nestabilna angina pectoris ili
- povećan rizik od tromboze dubokih vena poput venske tromboembolije u istoriji bolesti.

Oprez: kod primjene:

U bolesnika sa epilepsijom i kod pacijenata koji koriste ciklosporin i takrolimus.

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži mišljenje hematologa sa nalazima bazične procjene anemije i rezervi željeza (eritrociti, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, retikulociti, Fe (s), feritin), nivo eritropoetina u serumu, mijelogram i/ili patohistološki nalaz biopsije koštane srži.
- Nema potrebe za hospitalizacijom bolesnika, ukoliko hospitalizacija nije indicirana iz drugih razloga.
- Odluka i mišljenje Hematološkog Konzilijuma Klinike za hematologiju i transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju JZU UKC Tuzla.

Terapija – doziranje:

- Rekombinantni humani eritropoetin se ordinira jednom do dva puta sedmično subkutano – s.c. u dozi od 40 000 IU do 60 000 IU.
- Maksimalna doza ne smije prelaziti 60 000 IU tjedno.
- Za hematološke pacijente zbog doziranja odgovarale bi ampule od 20.000 IU i 50 000IU.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Odgovor na terapiju se definiše kao porast nivoa Hb na vrijednosti od 10 do 12 g/dl ili porast nivoa Hb za 1,5 g/dl ili kao postizanje transfuzione neovisnosti o eritrocitima nakon 8 nedjelja terapije. Po postizanju željenog odgovora na potrebnu dozu eritropoetina, preporučuje se nastaviti sa ordiniranjem eritropoetina a dozu prilagoditi nivou tolerancije.
- Odsustvo odgovora se definiše kao odsustvo porasta Hb za 1,5 g/dl ili odsustvo smanjenja transfuzione ovisnosti nakon 8 nedjelja terapije.
- Kada se postigne terapijski cilj za pojedinog bolesnika, dozu treba smanjiti za 25 do 50% radi održavanja hemoglobina na toj razini. Treba razmisliti o odgovarajućoj titraciji doze. Ako hemoglobin prelazi razinu od 12 g/dl (7,5 mmol/l), dozu treba smanjiti za otprilike 25 do 50%.
- Liječenje treba privremeno prekinuti ako razine hemoglobina prijeđu 13 g/dl (8,1 mmol/l). Terapiju treba ponovo započeti dozom otprilike 25% nižom od prethodne kada razina hemoglobina padne na 12 g/dl (7,5 mmol/l) ili ispod.
- Hemoglobin treba mjeriti svake sedmice ili svake dvije sedmice dok ne postane stabilan. Nakon toga hemoglobin se može mjeriti u dužim razmacima.
- Evaluacija efikasnosti terapije se vrši jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Eritropoetin: Epoetin alfa/epoetin beta/darbepoetin alfa

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evalucija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
B03XA01	Epoetin alfa/ Epoetin beta/ Darbepoetin alfa	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 2000, 20000, 50 000 i.j a 50, 75, 100 mcg a 10, 20, 150, 300 mcg	SZU	Jednom godišnje	45

Doktrinarni pristup

Methoxy polyethylen glycol epoetin beta

Indikacije:

- Liječenje renalne anemije u predijaliznih bolesnika i u transplantiranih bolesnika s hroničnom graft nefropatijom i anemijom (hronična bubrežna insuficijencija II, III, IV i V stupnja).
- Terapija eritropoetinom započinje se u navedenih bolesnika koji imaju hemoglobin ispod 11 g/l, odnosno hematokrit ispod 33%, vodeći računa o komorbidnim stanjima, posebno kardiovaskularnim bolestima i dijabetesu.

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži mišljenje nefrologa sa nalazima bazične procjene anemije i rezervi željeza (hemoglobin, eritrociti, MCV, MCH, MCHC, retikulociti, hemoglobin u retikulocitima, Fe, feritin, saturacija transferina).
- Nema potrebe za hospitalizacijom bolesnika, ukoliko hospitalizacija nije indicirana iz drugih razloga.
- Konzilijarno mišljenje nefrologa sa Odjela za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinike za interne bolesti ili Odjeljenja za nefrologiju Klinike za dječije bolesti, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju

Terapija:

- Početna doza je 0.6 mcg/kg tjelesne težine bolesnika subkutano. Prvih mjesec dana krvna slika se kontroliše dva puta mjesečno, a naredna tri mjeseca jednom mjesečno. Doza se prilagođava ovisno o nivou hemoglobina i hematokrita po shemi 25% -50% smanjenja ili povećanja doze.
- U slučaju da se bolesnik prevodi sa kratkodjelujućeg na dugodjelujući eritropoetin ili obrnuto, voditi računa da 200 i.j. kratkodjelujućeg eritropoetina beta odgovara 1 mcg dugodjelujućeg eritropoetina
- Dugodjelujući eritropoetin se dozira jednom na 21-28 dana subkutano.
- Ampule dugodjelujućeg eritropoetina su od 50, 100, 120 i 200 mcg.

Darbepoetin alfa

Terapija:

- Početna doza darbepoetina alfa je 0,75 mcg/kg tjelesne težine bolesnika kao pojedinačna injekcija jednom sedmično ili svake dvije sedmice.
- U fazi održavanja darbepoetin alfa se može nastaviti primjenjivati s.c. jednom mjesečno ili svake dvije sedmice uz početnu dozu koja je dvostruko veća od prethodne.
- Ampule darbepoetina su od 10, 20 mcg.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

Epoetin beta

Indikacije:

- Liječenje renalne anemije u predijaliznih bolesnika i u transplantiranih bolesnika s hroničnom graft nefropatijom i anemijom (hronična bubrežna insuficijencija II, III, IV i V stupnja).
- Terapija eritropoetinom započinje se u navedenih bolesnika koji imaju hemoglobin ispod 11 g/l, odnosno hematokrit ispod 33%, vodeći računa o komorbidnim stanjima, posebno kardiovaskularnim bolestima i dijabetesu.

Medicinska dokumentacija:

- Medicinska dokumentacija treba da sadrži mišljenje nefrologa sa nalazima bazične procjene anemije i rezervi željeza (hemoglobin, eritrociti, MCV, MCH, MCHC, retikulociti, hemoglobin u retikulocitima, Fe, feritin, saturacija transferina).
- Nema potrebe za hospitalizacijom bolesnika, ukoliko hospitalizacija nije indicirana iz drugih razloga.
- Konzilijarno mišljenje nefrologa sa Odjela za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega Klinike za interne bolesti, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Prosječna početna doza je 70-120 j/kg tjelesne težine subkutano. Prvih mjesec dana krvna slika se kontroliše dva puta mjesečno, a naredna tri mjeseca jednom mjesečno. Doza se prilagođava ovisno o nivou hemoglobina i hematokrita po shemi 25% -50% smanjenja ili povećanja doze.
- U slučaju da se bolesnik prevodi sa kratkodjelujućeg na dugodjelujući eritropoetin ili obrnuto, voditi računa da 200 j kratkodjelujućeg eritropoetina beta odgovara 1 mcg dugodjelujućeg eritropoetina.
- Kratkodjelujući eritropoetin se dozira jedan, dva ili tri puta sedmično subkutano
- Ampule kratkodjelujućeg eritropoetina su od 2000 j.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

Etanercept

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AB01	Etanercept; Imunosupresiv; TNF-alfa blokator	Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici 50 mg/ml 25 mg/ml	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	5 odraslih

Doktrinarni pristup za etanercept:**Indikacije:**

- Reumatoidni artritis

Etanercept se može primjeniti u kombinaciji sa metotreksatom za liječenje umjerenog do ozbiljnog aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih pacijenata, u slučaju nedovoljnog odgovora na antireumatske lijekove za modificiranje bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindiciran). U slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja sa metotreksatom neodgovarajući etanercept se može davati kao monoterapija. etanercept je također namijenjen liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih, koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom. Pokazalo se da primjena etanercept samog ili u kombinaciji sa metotreksatom usporava progresiju oštećenja povezanog sa bolesti, izmjereno rendgenskom metodom i da poboljšava fizičke funkcije.

- Ankilozantni spondilitis

Liječenje odraslih osoba sa teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom kod kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

- Psorijatski artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih, u slučaju prethodnog neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove za modificiranje bolesti. Pokazalo se da etanercept dovodi do poboljšanja fizičke funkcije kod pacijenata sa psorijatičkim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgena, kod pacijenata sa poliarтикуlarnom simetričnom podvrstom bolesti. Uvođenje lijeka u terapiju se preporučuje tek nakon sprovođenja svih dostupnih terapijskih opcija i kada standardna konvencionalna terapija ne može obezbijediti remisiju bolesti.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka etanercept Klinike za interne bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:**Reumatoidni artritis**

- Preporučena doza je 25 mg primijenjeno dva puta sedmično. Alternativno, etanercepta od 50 mg primijenjen jednom sedmično pokazao je efikasnost i sigurnost.

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis

- Preporučena doza je 25 mg dva puta sedmično, ili 50 mg etanercepta primijenjenih jednom sedmično.

OPERATIVNI PROGRAM

Etanercept

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AB01	Etanercept; Imunosupresiv; TNF-alfa blokator	Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici 50 mg/ml 25 mg/ml	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	4 djece

Doktrinarni pristup za etanercept kod djece:

Indikacije:

- Juvenilni idiopatski artritis, liječenje poliartritisa (pozitivni ili negativni reumatoidni faktor) i ekstenziranog oligoartritisa kod djece i adolescenata starijih od 2 godine, kod kojih postoji neadekvatan odgovor na MTX ili ga dokazano ne podnose.
- Liječenje psorijatičnog artritis kod adolescenata starijih od 12 godina kod kojih postoji neadekvatan odgovor na MTX ili ga dokazano ne podnose.
- Liječenje artritisa povezanog s entezitisom kod adolescenata starijih od 12 godina kod kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka etanercept Klinike za dječije bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Juvenilni idiopatski artritis: preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta sedmično u obliku subkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom sedmično. Mora se razmotriti prekid liječenja kod pacijenata koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Kod djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

- Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina i više) Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom sedmično u trajanju do 24 sedmice. Liječenje se treba prekinuti kod pacijenata koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 sedmica.

Kod djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji plak psorijaze.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Faricimab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
S01LA09	Faricimab	Rastvor za injekciju 120 mg/mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	10

Doktrinarni pristup

Faricimab je humanizovano bispecifično imunoglobulinsko G1 (IgG1) antitelo koje deluje tako da neutrališe i angiopoietin-2 (Ang-2) i vaskularni endotelni faktor rasta A (VEGF-A), čime inhibira dva različita signalna puta.

Ang-2 uzrokuje vaskularnu nestabilnost tako što podstiče destabilizaciju endotela, gubitak pericita i patološku angiogenezu, čime povećava vaskularno propuštanje (engl. leakage) i pospešuje zapaljenje. Takođe čini krvne sudove osetljivima na aktivnost VEGF-A što dovodi do dalje destabilizacije krvnih sudova. Ang-2 i VEGF-A sinergistički povećavaju propustljivost krvnih sudova i pospešuju neovaskularizaciju.

Dvojnomo inhibicijom Ang-2 i VEGF-A, faricimab smanjuje propustljivost i zapaljenje krvnih sudova, inhibira patološku angiogenezu i ponovno uspostavlja stabilnost krvnih sudova.

Indikacije:

Faricimab je indiciran u odraslih osoba za liječenje:

- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (engl. neovascular age-related macular degeneration, nAMD),
- oštećenja vida uzrokovano dijabetičkim makularnim edemom (DME).

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste oftalmologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta
- Mišljenje Konzilijuma za uviđenje lijeka Faricimab Klinike za očne bolesti UKC Tuzla

Terapija:

Faricimab se aplicira injekcijom intravitrealno, od strane oftalmologa.

Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (nAMD)

- Preporučena doza iznosi 6 mg (0,05 ml otopine), a primjenjuje se intravitrealnom injekcijom svake 4 sedmice (jedanput mjesečno) za prve 4 doze. Nakon toga se preporučuje procijeniti aktivnost bolesti na temelju anatomskih i/ili vidnih ishoda 20 i/ili 24 sedmice nakon početka liječenja kako bi se liječenje moglo individualno prilagoditi. U bolesnika bez aktivne bolesti treba razmotriti primjenu faricimaba svakih 16 sedmica (4 mjeseca). U bolesnika s aktivnom bolešću treba razmotriti primjenu lijeka svakih 8 sedmica (2 mjeseca) ili 12 sedmica (3 mjeseca). Ako se anatomski i/ili vidni ishodi promijene, potrebno je sukladno tome prilagoditi interval primjene lijeka, a ako se anatomski i/ili vidni ishodi pogoršaju, interval primjene lijeka treba skratiti.

Oštećenje vida uzrokovan dijabetičkim makularnim edemom (DME)

- Preporučena doza iznosi 6 mg (0,05 ml otopine), a primjenjuje se intravitrealnom injekcijom svaka 4 tjedna (jedanput mjesečno) za prve 4 doze. Nakon toga, liječenje se individualno prilagođava prema pristupu „liječi i produži“ (engl. treat-and- extend). Na temelju prosudbe ljekara o anatomskim i/ili vidnim ishodima u bolesnika, interval primjene može se produžiti do svakih 16 sedmica (svaka 4 mjeseca) u koracima od najviše 4 sedmice. Ako se anatomske i/ili vidne ishode promijene, potrebno je sukladno tome prilagoditi interval primjene lijeka, a ako se anatomske i/ili vidne ishode pogoršaju, interval primjene lijeka treba skratiti.

Trajanje liječenja:

- Ovaj je lijek namijenjen za dugoročno liječenje. Ako vidni i/ili anatomske ishode ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, primjenu lijeka treba prekinuti.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija toka bolesti vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Favipiravir

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
J05AX27	Favipiravir	Tablete 200 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	100

Doktrinarni pristup za Favipiravir za odrasle osobe:

Indikacije:

- Favipiravir je indiciran u tretmanu Influenca A, Influenca B, ptičije gripe, te životno ugrožavajućih virusnih infekcija, kao što su Ebola, Lasa groznica te Covid-19*.

Medicinska dokumentacija:

- Bolesnici u dobi od 18 godina i više, koji imaju dijagnosticiran Covid-19.
- Konzilijarno mišljenje Konzilijuma UKC Tuzla za uvođenje lijeka Favipiravir u terapiju Covid-19.

Terapija:

- Preporučena doza je:
Prvi dan: 2x1600 mg p.o. kao loading doza
Drugi: Peti dan: 2x600 mg p.o.
Terapija se sprovodi u ukupnom trajanju od 5 dana.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

*<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Favipiravir>

*<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32097670/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32401463/> doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28769016/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524445/> doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.

OPERATIVNI PROGRAM

Glukagon

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Pakovanje	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj ampula u 2025. godini
H04AA01	Glukagon Hormon koji je namijenjen za upotrebu kod teških hipoglikemija	1 mg/mL prašak i otapalo za otopinu za injekciju	Ampula 1 mg praška (1 i.j) + Šprica 1 ml otapala	SZU (Stacionarne zdravst. ustanove)	Jednom godišnje	420 ampula

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Teška hipoglikemija kod pacijenata sa dijabetes mellitusom tip 1

Medicinska dokumentacija:

- Dokazan dijabetes mellitus tip 1
- Nalaz specijaliste pedijatra endokrinologa ili interniste endokrinologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta

Doza glukagona:

- Pri teškoj hipoglikemiji ordinirati injekciju glukagona im ili sc u dozi od 0,5 mg djeci u dobi ispod 12 godina (tjelesne mase ispod 25 kg) ili 1 mg za dob od 12 i više godina (tjelesna masa 25 i više kg).

Oblik lijeka:

- Ampula 1 mg; Rastvarač u šprici: 1 ml vode za injekcije

Trajanje terapije:

- Doživotno

Količina:

- Nakon svake iskorištene ampule pacijent ima pravo na narednu.

Evaluacija efikasnosti terapije

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

OPERATIVNI PROGRAM

Hormon rasta

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
H01AC01	Somatropin Hormon prednjeg režnja hipofize	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici 10mg/1,5ml, 10mg/1,5ml 12mg/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici 5,3 mg/ml	10 mg/1,5 ml 10mg/1,5 ml 5,3 mg/ml 12mg/ml	SZU (Stacionirane zdravst. ustanove)	Jednom godišnje	40 djece

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Deficit hormona rasta u djece
- Turnerov sindrom
- Hronična renalna insuficijencija
- Djeca rođena male TM i/ili TD za gestacijsku dob koja nisu postigla nadoknadni rast u prve 2-3 godine života
- Deficit hormona rasta u odrasloj dobi

Medicinska dokumentacija:

- Dokazan deficit hormona rasta u djece - vrh hormona rasta ispod 20 mIU/L u dva farmakodinamska stimulaciona testa. U slučaju definisane patologije centralnog nervnog sistema, zračenja, multiplog deficita hormona hipofize, ili dokazanog genetskog defekta dovoljan je jedan test. Djeca koja imaju normalan odgovor hormona rasta u stimulacionom testu i ponavljano niske vrijednosti IGF-1 i/ili

IGFBP-3 mogu imati abnormalnosti HR/IGF ose i treba iz uzeti u razmatranje u pogledu tretmana hormonom rasta.

- Percentilna krivulja rasta
- Dokazan deficit hormona rasta u odrasloj dobi - u jednom farmakodinamskom stimulacionom testu najmanje mjesec dana nakon prekida terapije hormonom rasta. Testiranje nije potrebno u slučaju multiplog deficita hormona hipofize (deficit 3 ili više hormona hipofize), ili dokazanog genetskog poremećaja.
- Nalaz specijaliste pedijatra endokrinologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta
- Konzilijarno mišljenje Klinike za dječije bolesti

Doza hormona rasta:

- Deficit hormona rasta u djece- 0,025-0,05 mg/kg/dan
- Turnerov sindrom - 0,067 mg/kg/dan
- Hronična renalna insuficijencija - 0,05 mg/kg/dan
- Djeca rođena male TM i/ili TD za gestacijsku dob- 0,033-0,067 mg/kg/dan
- Deficit hormona rasta u odrasloj dobi - 0,2-0,5 mg/dan

Oblik lijeka:

- pen a 5, 10, 15 mg
- liofilizat i solvent za rastvor za injekciju 5,3 mg/ml

Trajanje terapije:

- za djecu do završetka rasta
- za odrasle do 50. godine

Količina:

- 10-130 mg mjesečno

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM
Hormon rasta

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Pakovanje	Način propisivanja lijeka	Evaluacij a efikasnos ti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
H01AC01	Somatropin Hormon prednjeg režnja hipofize	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici 10mg/ 1,5ml, 10mg/1,5 ml 12mg/ml, prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici 5,3 mg/ml	10 mg/1,5 ml 10mg/1,5 ml 5,3 mg/ml 12mg/ml	SZU (Stacionirane zdravst. ustanove)	Jednom godišnje	16 odraslih

Doktrinarni pristup – Hormon rasta - odrasli

- Supstituciona terapija Hormona rasta kod odraslih je indicirana u osoba sa panhipopituitarizmom rjeđe sa izolovanim deficitom hormona rasta nakon operacije Tm hipofize, nakon iradijacije mozga i kranijuma. Koristi se u pacijenata kod kojih je u djetinjstvu dijagnostikovao deficit hormona rasta.

Medicinska dokumentacija:

- Potvrda dijagnoze sa jednim od dva dinamička testa, stimulacijom hormona rasta
- CT mozga ili MRI mozga
- Hospitalna obrada
- Konzilijarno mišljenje

Terapija:

- Supstituciona terapija za odrasle započinje se niskim dozama 0,15-0,30 mg/dan ili 0,45-0,9 IU/dan.
- Doza održavanja može varirati, obično iznosi 1,0 mg/dan ili 3 IU/dan, terapija je doživotna i zahtjeva monitoring

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM
Humani hepatitis B imunoglobulin

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
J06BB04	Humani hepatitis B imunoglobulin	otopina za injekciju a 200 IJ; a 500 IJ; a 180 IJ	otopina za injekciju: 200 IJ ; a 500 IJ; Ampula a 180 IJ	Rp	Jednom godišnje	1

Doktrinarni pristup

Indikacije:

1. Prevencija ponovne infekcije virusom hepatitisa B nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre izazvane hepatitisom B.
2. Imunoprofilaksa hepatitisa B:
 - U slučaju slučajne izloženosti kod ne-imuniziranih ispitanika (uključujući osobe čija je vakcinacija nepotpuna ili status nepoznat).
 - Kod hemodijaliznih pacijenata sve dok vakcinacija ne postane efikasna.
 - U novorođenčadi čija je majka nositeljica virusa hepatitisa B.
 - U ispitanika koji nisu pokazali imunološki odgovor (nema mjerljivih protutijela na hepatitis B) nakon vakcinacije i za koje je potrebna kontinuirana prevencija zbog kontinuiranog rizika od zaraze hepatitisom B.

Doziranje i način davanja

Doziranje:

1. **Prevencija ponovne infekcije hepatitisa B nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre izazvanog hepatitisom B:**

U odraslih:

10 000 IU na dan transplantacije, perioperativno
zatim 2000-10 000 IU (40-200 ml) / dnevno tokom 7 dana,
i prema potrebi da bi se održao nivo antitijela iznad 100-150 IU/l kod pacijenata negativnih HBV-DNK i iznad 500 IU / l u bolesnika pozitivnih na HBV-DNA.

U djece:

Doziranje treba prilagoditi površini tijela, 10 000 IU / 1,73 m².

2. Imunoprofilaksa hepatitisa B:

- Prevencija hepatitisa B u slučaju akcidentne izloženosti kod neimuniziranih osoba:
Najmanje 500 IU (10 ml), ovisno o intenzitetu izlaganja, što je prije moguće nakon izlaganja, a po mogućnosti unutar 24 - 72 sata.
- Imunoprofilaksa hepatitisa B kod pacijenata na hemodijalizi:
8-12 IU (0,16-0,24 ml) / kg sa maksimalno 500 IU (10 ml), svaka 2 mjeseca do serokonverzije nakon vakcinacije.
- Prevencija hepatitisa B kod novorođenčadi, čije su majke nosioci virusa hepatitisa B, pri rođenju ili što je prije moguće nakon rođenja:
30-100 IU (0,6-2 ml) / kg. Davanje imunoglobulina protiv hepatitisa B može se ponoviti do serokonverzije nakon vakcinacije.

U svim tim situacijama preporučuje se vakcinacija protiv virusa hepatitisa B. Prva doza cjepiva može se ubrizgati istog dana kao i humani imunoglobulin na hepatitis B, međutim na različitim mjestima.

Kod ispitanika koji nisu pokazali imunološki odgovor (nema mjerljivih antitijela na hepatitis B) nakon vakcinacije, a za koje je potrebna kontinuirana prevencija, može se razmotriti primjena 500 IU (10 ml) odraslima i 8 IU (0,16 ml) / kg djeći, svaka 2 mjeseca, smatra se da je minimalni titar zaštitnog antitijela 10 mIU / mL.

Način primjene:

- Human hepatitis B imunoglobulin se daje intravenski, sa početnom brzinom od 0,1 ml / kg / h tokom 10 minuta. Ako se dobro podnosi, brzina primjene može se postepeno povećavati do najviše 1 ml / kg / sat.
- Kliničko iskustvo kod novorođenčadi čije su majke nosioci virusa hepatitisa B pokazalo je da se Human hepatitis B imunoglobulin, primijenjen intravenski u brzini infuzije od 2 ml između 5 i 15 minuta, dobro podnosi.

180 IU/ml solution human hepatitis B immunoglobulin

Indikacije:

1. Prevencija ponovne infekcije virusom hepatitisa B nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre izazvane hepatitisom B.
Treba razmotriti istodobnu primjenu odgovarajućih virostatika, ako je prikladno, kao standard u profilaksi ponovne infekcije hepatitisom B.
2. Imunoprofilaksa hepatitisa B:
 - U slučaju slučajne izloženosti kod ne-imuniziranih ispitanika (uključujući osobe čija je vakcinacija nepotpuna ili status nepoznat).
 - Kod hemodijaliznih pacijenata sve dok vakcinacija ne postane efikasna.
 - U novorođenčadi čija je majka nositeljica virusa hepatitisa B.
 - U ispitanika koji nisu pokazali imunološki odgovor (nema mjerljivih protutijela na hepatitis B) nakon vakcinacije i za koje je potrebna kontinuirana prevencija zbog kontinuiranog rizika od zaraze hepatitisom B.

Doziranje i način davanja:

1. Prevencija ponovne infekcije hepatitisa B nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre izazvanog hepatitisom B:

Kod odraslih

Predložena doziranje je 2160 IU IM svakih 15 dana u razdoblju nakon transplantacije, isključujući prvu sedmicu. Kod dugoročnog tretmana ovu dozu treba modificirati kako bi se osiguralo održavanje serumske razine HBsAg protutijela iznad 100 IU / l kod HBV-DNA negativnih bolesnika i iznad 500 IU / l u HBV-DNA pozitivnih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema odgovarajuće upotrebe UMAN BIG u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji za sprečavanje recidiva virusa hepatitisa B nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre izazvanog hepatitisom B.

2. Imunoprofilaksa hepatitisa B:

- Prevencija hepatitisa B u slučaju akcidentne izloženosti kod neimuniziranih osoba:
Najmanje 500 IU, ovisno o intenzitetu izlaganja, što je prije moguće nakon izlaganja, a po mogućnosti unutar 24 - 72 sata.
- Imunoprofilaksa hepatitisa B kod pacijenata na hemodijalizi:
8-12 IU/ kg do maksimalno 500 IU , svaka 2 mjeseca do serokonverzije nakon vakcinacije.
- Prevencija hepatitisa B kod novorođenčadi, čije su majke nosioci virusa hepatitisa B, pri rođenju ili što je prije moguće nakon rođenja:
30-100 IU/ kg. Davanje imunoglobulina protiv hepatitisa B može se ponoviti do serokonverzije nakon vakcinacije.
U svim tim situacijama preporučuje se vakcinacija protiv virusa hepatitisa B. Prva doza cjepiva može se ubrizgati istog dana kao i humani imunoglobulin na hepatitis B, međutim na različitim mjestima.
Kod ispitanika koji nisu pokazali imunološki odgovor (nema mjerljivih antitijela na hepatitis B) nakon vakcinacije, a za koje je potrebna kontinuirana prevencija, razmotriti primjenu 500 IU kod odraslih osoba i 8 IU / kg kod djece svaka 2 mjeseca; smatra se da je minimalni titar zaštitnog antitijela 10 mIU / mL.

Način primjene:

Human hepatitis B imunoglobulin se daje intramuskularnim putem.

Ako su potrebne veće količine (> 2 ml za djecu ili > 5 ml za odrasle), preporučuje se davati u podijeljenim dozama na različitim mjestima.

500 IU otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Terapijske indikacije:

Prevencija ponovne infekcije virusom hepatitisa B (HBV) u HBsAg i HBV-DNA negativnih odraslih bolesnika najranije tjedan dana nakon transplantacije jetre zbog zatajenja jetre uzrokovanog hepatitisom B. Potrebno je potvrditi HBV-DNA negativan status unutar zadnja tri mjeseca prije ortotopne transplantacije jetre. Bolesnici moraju biti HBsAg negativni prije početka liječenja.

Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu odgovarajućih virostatika kao standardne profilakse ponovne infekcije hepatitisom B.

Doziranje i način primjene

Doziranje:

- U HBV-DNA negativnih odraslih bolesnika najranije tjedan dana nakon transplantacije jetre, supkutane injekcije lijeka daju se, u skladu s najnižim razinama anti-HBs-a u serumu, jednom tjedno ili jednom u dva tjedna.
- Prije početka supkutanog liječenja lijekom, odgovarajuće razine anti-HBs-a u serumu moraju se stabilizirati intravenskim imunoglobulinom protiv hepatitisa B na razine jednake ili više od 300 do 500 IU/l kako bi se osigurala odgovarajuća razina anti-HBs-a tijekom prelaska s intravenskog na supkutano doziranje. U HBsAg i HBV-DNA negativnih bolesnika moraju se održavati razine antitijela > 100 IU/l.
- Doza lijeka može se odrediti za pojedinog bolesnika i prilagoditi od 500 IU do 1000 IU (u iznimnim slučajevima i do 1500 IU) u supkutanim injekcijama koje se, u skladu s koncentracijama anti-HBs-a u serumu i prema procjeni nadležnog liječnika, daju jednom tjedno ili jednom u dva tjedna. Potrebno je održavati razine antitijela > 100 IU/l.
- Razine anti-HBs antitijela u serumu moraju se redovito kontrolirati. Razine anti-HBs antitijela u serumu potrebno je kontrolirati najmanje svaka 2 do 4 tjedna te prema procjeni nadležnog liječnika tijekom najmanje pola godine.

Pedijatrijska populacija:

Nema relevantnih indikacija za primjenu lijeka u djece mlađe od 18 godina.

Način primjene:

Samo za subkutanu primjenu.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka Humani hepatitis B imunoglobulin Klinike za interne bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Infliksimab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AB02	Infliksimab; Imunosupresiv; TNF-alfa blokator; himerno monoklono antitijelo	koncentrat za otopinu za infuziju a 100 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	1

Doktrinarni pristup za infliksimab za adultnu populaciju:

Indikacije:

- Reumatoidni artritis

Lijek infliksimab, u kombinaciji sa metotreksatom, je indikovano za redukovanje znakova i simptoma, kao i za poboljšanje fizičkih funkcija kod:

- odraslih pacijenata sa aktivnom bolešću čiji odgovor na antireumatske lijekove koji modifikuju tok bolesti (*eng. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD*), uključujući metotreksat, nije bio odgovarajući.
- odraslih pacijenata sa teškom, aktivnom i progresivnom bolešću, koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom ili drugim antireumatskim lijekovima koji modifikuju tok bolesti.

- Ankilozirajući spondilitis

Lijek infliksimab je indikovano za liječenje teškog, aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih pacijenata koji nisu na odgovarajući način odreagovali na konvencionalnu terapiju.

- Psorijatični artritis

Lijek infliksimab je indikovano za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih pacijenata kod kojih odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modifikuju tok bolesti nije bio odgovarajući.

Lijek infliksimab treba primjenjivati:

- u kombinaciji sa metotreksatom
- ili samostalno kod pacijenata koji ne podnose metotreksat ili je kod njih metotreksat kontraindikovano.

Uvođenje lijeka u terapiju se preporučuje tek nakon sprovođenja svih dostupnih terapijskih opcija i kada standardna konvencionalna terapija ne može obezbijediti remisiju bolesti.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka Klinike za interne bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- **Reumatoidni artritis:**
Infliksimumab se daje u dozi od 3 mg/kg u vidu intravenske infuzije, nakon čega slijede dodatne infuzije u dozi od 3 mg/kg u 2. i 6. nedjelji nakon prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedjelja nakon toga.
- **Ankilozirajući spondilitis:**
Infliksimumab se daje u dozi od 5 mg/kg vidu intravenske infuzije, nakon čega slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. nedjelje nakon prve infuzije, a zatim na svakih 6 do 8 nedjelja.
- **Psorijatični artritis:**
Infliksimumab se daje u dozi od 5 mg/kg vidu intravenske infuzije, nakon čega slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. nedjelje nakon prve infuzije, a zatim na svakih 6 do 8 nedjelja.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Inklisiran

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
C10AX16	Inklisiran	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 284 mg /1,5ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 284 mg /1,5ml	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	1

Doktrinarni pristup

Indikacije:

Inklisiran je indiciran u odraslih s primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotnom porodičnom i stečenom) ili miješanom dislipidemijom, kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL-kolesterola uz najveću podnošljivu dozu statina, ili
- sam ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

Medicinska dokumentacija:

- Odluka i mišljenje Konzilijuma Klinike za interne bolesti, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju JZU UKC Tuzla.
- Mjesečni izvještaj Klinike za interne bolesti JZU UKC Tuzla o primjeni lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju

Terapija:

- Preporučena doza je 284 mg Inklisirana primijenjenog u obliku jedne potkožne injekcije: na početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Interferon

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
L03AB08	Interferon beta 1b	0,25 mg/ml amp;	prašak i otapalo za otopinu za injekciju	Rp	Jednom godišnje	2-4+ 2-6
L03AB07	Interferon beta 1a	44 mcg/0,5 ml	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici			
	Interferoni					

Doktrinarni pristup

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

- Terapiju interferonom kod oboljelih od relapsno remitentne forme multiple skleroze treba započeti što ranije, a prema aktuelnim preporukama još u vrijeme klinički izolovanog sindroma.
- Terapiju treba davati sve dok pacijent ima benefita od ovakvog vida terapije.
- Dob pacijenata kod kojih se ova terapija ordinira je od 18-55 godina.
- EDSS (skor za procjenu onesposobljenosti) treba biti manji od 4.
- Prijedlog za tretman interferonom daje Konzilij Klinike, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

L Arginin 10% solucija za iv primjenu

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
B05XB01	L arginin	10% iv solucija, otopina za infuziju	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	1 dijete

Doktrinarni pristup za 10% L Arginin hidroklorid soluciju

Indikacije:

Arginin je neesencijalna amino kiselina koja održava rast novorođenčeta. Pripada sredini metaboličkog ciklusa ureje, ubrzava pretvaranje amonijaka u ureu, smanjujući sadržaj amonijaka u krvi. Indiciran je u sljedećim stanjima:

- Deficit karbamil fosfat sintetaze (cbs deficit)
- Deficit ornitin transkarbamilaze (otc deficit)
- Deficit argininosukcinat sintetaze (Citrulinemija)
- Deficit argininosukcinat liaze (Argininosukcinična acidurija)
- Deficit arginaze (hiperargininemija)
- Deficit N-acetilglutamat sintetaze (deficit NAG sintetaze)
- Propionska acidemija
- Deficit beta ketotiolaze
- Deficit multiplih karboksilaza
- Deficit srednje lančanih masnih kiselina acil CoA dehidrogenaze
- Glutarična acidemija tip 2
- 3 hidroksi 3 metilglutarična acidurija
- Hiperamonemija-hiperornitinemija-homocitrulinemija sindrom (HHH sindrom)
- Tranzitorna hiperamonemija novorođenčeta
- Kongenitalni hiperinzulinizam sa hiperamonemijom

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Klinike za dječije bolesti za uvođenje lijeka L arginin, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- 200-600 mg/kg/24 h i.v.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

L Arginin 10% prah za peroralnu primjenu

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
B05XB01	L arginin	10% Prah za peroralnu upotrebu	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	1

Doktrinarni pristup za 10% L Arginin hidrohlorid

Indikacije:

Arginin je neesencijalna amino kiselina koja održava rast novorođenčeta. Pripada sredini metaboličkog ciklusa ureje, ubrzava pretvaranje amonijaka u ureu, smanjujući sadržaj amonijaka u krvi. Indiciran je u sljedećim stanjima:

- Deficit karbamil fosfat sintetaze (cps deficit)
- Deficit ornitin transkarbamilaze (otc deficit)
- Deficit argininosukcinat sintetaze (Citrulinemija)
- Deficit argininosukcinat liaze (Argininosukcinična acidurija)
- Deficit arginaze (hiperargininemija)
- Deficit N-acetilglutamat sintetaze (deficit NAG sintetaze)
- Propionska acidemija
- Deficit beta ketotiolaze
- Deficit multiplih karboksilaza
- Deficit srednje lančanih masnih kiselina acil CoA dehidrogenaze
- Glutarična acidemija tip 2
- 3 hidroksi 3 metilglutarična acidurija
- Hiperamonemija-hiperornitinemija-homocitrulinemija sindrom (HHH sindrom)
- Tranzitorna hiperamonemija novorođenčeta
- Kongenitalni hiperinzulinizam sa hiperamonemijom

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Klinike za dječije bolesti za uvođenje lijeka L arginin, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- 0,4-0,7 g/kg/dan p.o. ili 8,8-15,4 g/m²/dan p.o., količina se povećava prema TM i dobi djeteta

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

Leuprorelin

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L02AE02	Leuprorelin; GnRH agonist	prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produženim oslobađanjem 3,75 mg/mL; prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produženim oslobađanjem 11,25 mg/mL;	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	10 pacijenata

Doktrinarni pristup za – Leuprorelin**Indikacije:**

- endometrioza
- leiomatoza uterusa
- endometrijalna priprema prije intrauterinog hirurškog zahvata
- očuvanje funkcije jajnika kod žena u premenopauzi sa neoplastičnim oboljenjem koje su podvrgnute liječenju hemioterapijom, a koje može dovesti do prijevremenog smanjenja funkcije jajnika

Medicinska dokumentacija:

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

Terapija:

- U tretmanu endometrioze leuprorelin se ordinira u dozi 3,75 mg i.m. jednom mjesečno tokom 6 mjeseci (ukupno 6 doza) ili u dozi od 11,25 mg i.m. svaka tri mjeseca tokom 6 mjeseci (ukupno 2 doze). Moguće je ordinirati lijek u još jednom ciklusu od 6 mjeseci, uz istovremeno ordiniranje noretindrona.
- U tretmanu leiomatoze uterusa leuprorelin se ordinira u dozi 3,75 mg i.m. jednom mjesečno tokom 3 mjeseca (ukupno 3 doze) ili u dozi od 11,25 mg i.m. jednokratno. Potrebno je istovremeno ordiniranje preparata željeza.
- Kod endometrijalne pripreme prije intrauterinog hirurškog zahvata se ordinira u dozi 3,75 mg i.m. jednom mjesečno minimalno jedan mjesec prije planiranog operativnog zahvata.
- U svrhu očuvanja ovarijske rezerve leuprorelin se ordinira u dozi od 3,75 mg i.m. svake 4 sedmice, tokom trajanja hemoterapije. Prva doza se ordinira 2 sedmice prije započinjanje hemoterapije (odluka Onkološko konzilija).

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

Mikofenolat mofetil; Mikofenolna kiselina

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
L04AA06	Mikofenolat mofetil; Mikofenolna kiselina Imunosupresivna sredstva	Kapsule 250 mg želučano-otporne tablete a 360 mg	Kapsula a 250 mg tbl. a 360 mg	Rp	Jednom godišnje	15-20

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Klinički postavljena dijagnoza Lupus nefritisa u djece do 16. godina života
- Sistemski lupus eritematodes
- Rezistencija bolesti na prethodnu terapiju (endoksan pulsne doze + pulsne doze kortikosteroida)
- Rezistencija bolesti na prethodnu terapiju Ciklosporinom
- Terapijsko liječenje nakon transplantacije bubrega
- Sy. nephroticum (MCNS, FSGS, DMP)
- Glomerulonephritis (membranozni i mezangioproliferativni)
- Kontraindikovana upotreba kortikosteroida (gastrointestinalna oboljenja, dijabetes)

Medicinska dokumentacija:

- Ph nalaz biopsije bubrega
- Nalazi koji pokazuju visoku aktivnost osnovne bolesti (sistemski eritemski lupus)
- Testovi imunološke aktivnosti kod SLE
 - Visoke vrijednosti ANTI DS DNA
 - Snižene vrijednosti komponenata komplemenata
 - Visoke vrijednosti cirkulirajućih imunih kompleksa
- Mišljenje specijaliste pedijatra nefrologa, imunologa ili reumatologa i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade
- Mišljenje specijaliste interniste reumatologa ili nefrologa i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade
- Konzilijarno mišljenje Konzilija UKC Tuzla za uvođenje lijeka, uz dostavljanje jednog nalaza Zavodu za kliničku farmakologiju.

Oblik lijeka:

- Kapsule a 250 mg. Tablete 360 mg

Doza:

- Djeca: 600 mg/m²/ dva puta na dan. Maksimalna dnevna doza je 2 grama na dan. Mjesečne potrebe za jedno dijete su od 120 do 180 kapsula (ovisno TP djeteta i dozi koju prima)
- Odrasli: 750 mg – 1500 mg dva puta dnevno. Maksimalna dnevna doza je 3 grama.
- Odrasli: 720 mg dva puta dnevno.

Dužina davanja lijeka:

- Ovisi o vrsti oboljenja. Ukoliko se nakon 6 mjeseci nakon izvršene evaluacije efikasnosti terapije ne dobije očekivani efekat liječenja, lijek se može zamijeniti drugim iz grupe imunosupresivnih lijekova. Kod gore navedenih oboljenja, terapija kod pedijatrijskih pacijenata traje do kraja njihovog praćenja (15. ili 16. godina života) a dalju evaluaciju efikasnosti liječenja prate specijalisti interne medicine (nefrolog, imunolog, reumatolog).

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije se vrši jednom godišnje i dostavlja se ZZOTK.

OPERATIVNI PROGRAM

Natrij fenil butirat

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
A16AX03	Natrij fenil butirat	Granule za peroralnu upotrebu 250 gr	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	1 dijete

Doktrinarni pristup za Natrij fenil butirat

Indikacije:

Natrij fenilbutirat se koristi za liječenje bolesnika s poremećajem ciklusa ureje. Koristi se u bolesnika kojima nedostaje jedan ili više enzima:

- karbamilfosfat sintetaza
- ornitin transkarnilaza
- argininsukcinat sintetaza.

Može se koristiti u bolesnika sa sljedećim oblicima bolesti:

- bolest "ranog početka" u novorođenčadi koje pokazuju potpuni nedostatak jednog ili više enzima unutar prvog mjeseca života;
- "bolest kasnog početka" u pacijenata koji pokazuju djelomičan nedostatak enzima nakon starosti od jednog mjeseca i imaju oštećenje mozga uzrokovano visokom razinom amonijaka u krvi. Lijek se može dobiti samo na recept.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Klinike za dječije bolesti za uvođenje lijeka Natrij fenil butirat Klinike za dječije bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- 450-600 mg/kg/dan za djecu težine manje od 20 kg; 9,9-13,0 g/m²/ dan za djecu težine veće od 20 kg, adolescente i odrasle.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Natrij polistiren sulfonat

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
V03AE01	Natrij polistiren sulfonat	Prašak za oralnu /rektalnu primjenu 15 gr	1 kom.	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	50-75

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Lijek se koristi za liječenje hiperkalijemije (povišene vrijednosti kalija u krvi), u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom i u bolesnika koji su na hemodijalizi. To je kationski izmjenjivač u obliku smole (netopljiva struktura koja otpušta određene ione u zamjenu za druge ione) koji u crijevima zamjenjuje kalij za kalcij, i na taj način smanjuje unos kalija u krv.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje nefrologa sa Odjela za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega Klinike za interne bolesti, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju

Terapija:

- peroralna primjena: 15 g praška 1 - 4 puta dnevno rastvoriti u približno 150 ml tekućine i popiti
- rektalna primjena: Nakon ispiranja crijeva (klistir), 30-50 g praška razmute se u 150 ml 5% otopine glukoze i primijene se kroz anus 1 - 3 puta dnevno, uz zadržavanje od 6 sati.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Natrijev benzoat 10% i.v.

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Zaštićeno ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
A16AX11	Natrijev benzoat		10% iv solucija za intravensku primjenu	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	1 djetete

Doktrinarni pristup za 10% Natrijev benzoat i.v.

Indikacije

Tretman akutne hiperamonemije

U urođenim greškama metabolizma ornitina, citrulina i arginina tokom ciklusa ureje i drugih poremećaja:

- Deficit karbamil fosfat sintetaze (cps deficit)
- Deficit ornitin transkarbamilaze (otc deficit)
- Deficit argininosukcinat sintetaze (Citrulinemija)
- Deficit argininosukcinat liaze (Argininosukcinična acidurija)
- Deficit arginaze (hiperargininemija)
- Deficit N-acetilglutamat sintetaze (deficit NAG sintetaze)
- Propionska acidemija
- Deficit beta ketotiolaze
- Deficit multiplih karboksilaza
- Deficit srednje lančanih masnih kiselina acil CoA dehidrogenaze
- Glutarična acidemija tip 2
- 3 hidroksi 3 metilglutarična acidurija
- Hiperamonemija-hiperornitinemija-homocitrulinemija sindrom (HHH sindrom)
- Tranzitorna hiperamonemija novorođenčeta
- Kongenitalni hiperinzulinizam sa hiperamonemijom

Klinička stanja:

Organske acidemije:

- Citrulinemija
- Argininemija (hiperargininemija)
- Argininosukcinična acidemija
- HHH sindrom
- Deficit OTC
- Deficit CPS ili NAG sintetaze
- Tranzitorna hiperamonemija novorođenčadi

Medicinska dokumentacija

- Konzilijarno mišljenje Klinike za dječije bolesti za uvođenje lijeka Natrij benzoat, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija

250-500 mg/kg/24 h i.v., tokom akutnih ataka hiperamonemijskih kriza

Evaluacija efikasnosti terapije

Evaluacija efikasnosti terapije vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZOTK.

OPERATIVNI PROGRAM

Natrijev benzoat 10% otopina za peroralnu primjenu

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
A16AX11	Natrijev benzoat	10% solucija za peroralnu primjenu	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	1 dijete

Doktrinarni pristup za 10% Natrijev benzoat

Indikacije:

Tretman akutne hiperamonemije

U urođenim greškama metabolizma ornitina, citrulina i arginina tokom ciklusa ureje i drugih poremećaja:

- Deficit karbamil fosfat sintetaze (cps deficit)
- Deficit ornitin transkarbamilaze (otc deficit)
- Deficit argininosukcinat sintetaze (Citrulinemija)
- Deficit argininosukcinat liaze (Argininosukcinična acidurija)
- Deficit arginaze (hiperargininemija)
- Deficit N-acetilglutamat sintetaze (deficit NAG sintetaze)
- Propionska acidemija
- Deficit beta ketotiolaze
- Deficit multiplih karboksilaza
- Deficit srednje lančanih masnih kiselina acil CoA dehidrogenaze
- Glutarična acidemija tip 2
- 3 hidroksi 3 metilglutarična acidurija
- Hiperamonemija-hiperornitinemija-homocitrulinemija sindrom (HHH sindrom)
- Tranzitorna hiperamonemija novorođenčeta
- Kongenitalni hiperinzulinizam sa hiperamonemijom

Klinička stanja:

Organske acidemije:

- Citrulinemija
- Argininemija (hiperargininemija)
- Argininosukcinična acidemija
- HHH sindrom
- Deficit OTC
- Deficit CPS ili NAG sintetaze
- Tranzitorna hiperamonemija novorođenčadi

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste pedijatra medicinskog genetičara iz spec. ambulate i/ili otpusno pismo
- Konzilijarno mišljenje Klinike za dječije bolesti

Terapija:

- 5 mL/kg/dan p.o., količina se povećava prema TM i dobi djeteta
- Nema originalnog pakovanja, mora se praviti magistralno u apotekama.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

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 zastoj 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 trombofilija. 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)

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 aβ2GPI 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 ≤ 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

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 brzom 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.

Oktreotid

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
H01CB02	Oktreotid; Acetatna so cikličnog oktapeptida	prašak i otopalo za suspenziju za injekciju s produženim oslobađanjem a 20 mg i 30 mg	1 kom.	SZU	Jednom godišnje	6 + 2 pacijenta sa nuklearne med.

Doktrinarni pristup za endokrinološke pacijente**Indikacije:**

- Preoperativna priprema makroadenoma
- Operisani, ali recidivirajući adenom hipofize
- Kombinacija sa radioterapijom kod tumora hipofize
- Poremećaj lučenja hipofize
- Akromegalija
- Gastro-entero-pankreatični endokrini tumori
- Neuroendokrini tumor štitne žlijezde – medularni karcinom

Medicinska dokumentacija:

- Dokazi mjerenja bazalnih vrijednosti HR manji od 2,0 mikrograma/L u plazmi
- Određivanje faktora rasta (IGF-1) i određivanje hormona rasta u trosatnom oralnom testu supresije sa 100 grama glukoze
- MRI hipofize
- Pozitivni receptori na oktreotid
- Konzilijarno mišljenje ljekara specijalista sa Odjeljenja za endokrinologiju na Klinici za interne bolesti ili na Klinici za dječije bolesti JZU UKC Tuzla, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za maligne bolesti štitne žlijezde

Terapija:

Oblik lijeka: inj. 0,1mg/mL, prašak za suspenziju za inj. 10 mg, 20 mg i 30 mg

Doza lijeka:

- Akromegalija ili drugi tumori hipofize:
 - Dugodjelujući pripravci 1x mjesečno i.m. u dozi od 20 mg do 30 mg. Ako nakon tri mjeseca nema terapijskog efekta, liječenje treba prekinuti.
 - Gastro-entero-pankreatični endokrini tumori: Dugodjelujući pripravci 1x mjesečno intramuskularno u dozi od 30 mg.
 - Doza održavanja određuje se individualno. Ukoliko se unutar jedne sedmice tretmana Oktreotidom u karcinoidnom tumoru ne postigne poboljšanje dalju primjenu lijeka treba prekinuti.

Trajanje terapije:

- Do smanjenja tumora i normalizacije hormona rasta.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

Parenteralni bifosfonat - Dinatrijum pamidronat

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
M05BA03	Dinatrijum pamidronat Parenteralni bifosfonat	30 mg/ 2mL	koncentrat za otopinu za infuziju	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	10-15

Doktrinarni pristup**Dinatrijum pamidronat****Indikacije:**

- Metabolička, genetska i endokrinološka oboljenja
- Cerebralna paraliza
- Reumatska oboljenja

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz koštane denzitometrije - koštana gustina sa Z-scorom < -2 SD
- Nalaz specijaliste pedijatra endokrinologa ili reumatologa ili neurologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta
- Konzilijarno mišljenje Klinike za dječije bolesti, jedan primjerak dostavlja se Zavodu za kliničku farmakologiju.

Oblik i način aplikacije lijeka u dječijoj dobi:

- Ampula za IV upotrebu je u dozi od 30 mg. Lijek se aplicira u IV infuziji sa 0.9% NaCl a 100 mL, putem infuzione pumpe, tokom najmanje 2 sata. Može se aplicirati isključivo u hospitalnoj ustanovi (tokom hospitalizacije djeteta ili kroz dnevnu bolnicu).

Terapijska doza:

- Osteogenesis imperfecta – 1 mg/kg/dan 3 dana zaredom svaka 4 mjeseca (maksimalna dnevna doza 60 mg)
- Cerebralna paraliza - 1 mg/kg/dan 3 dana zaredom svaka 4 mjeseca ili 1 mg/kg 1 dan svaka 3 mjeseca
- Reumatska oboljenja – 0.2 do 0.3 mg/kg/dan, 1x svakih 3 do 6 nedjelja.

Trajanje terapije:

- Osteogenesis imperfecta – do završetka rasta
- Cerebralna paraliza - do normalizacije koštane gustine
- Reumatska oboljenja - do normalizacije koštane gustine

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZOTK.

OPERATIVNI PROGRAM

Parenteralni bifosfonat-Ibandronat

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
M05BA06	Ibandronat: Parenteralni bisfosfanat;	otopina za injekciju 3 mg	1 kom.	Rp	Jednom godišnje	20

Doktrinarni pristup

Ibandronat – parenteralna terapija

- Cilj terapije je liječenje bolesnika sa osteoporozom u cilju poboljšanja vrijednosti T scora na nalazu DXA kod bolesnika kod kojih je izostao terapijski odgovor na terapiju peroralnim bifosfonatima kao i smanjenje rizika za nastanak vertebralnih i nevertebralnih fraktura.

Indikacije:

- Teške forme postmenopauzalne osteoporoze sa vrijednostima T score < -3 SD kod bolesnika kod kojih je izostao odgovor na peroralne preparate ili kod bolesnika koji već imaju vertebralnu ili nevertebralnu frakturu, zatim kod bolesnika koji zbog izražene gastrointestinalne nepodnošljivosti nisu u mogućnosti primati lijek peroralno.

Medicinska dokumentacija:

- Treba da sadrži mišljenje reumatologa o stanju bolesnika, procjenu aktivnosti oboljenja, indikacijama i kontraindikacijama za primjenu lijeka uz validan nalaz denzitometrije kosti (DXA). Također, neophodna je i odluka Konzilija reumatološkog odjela za ordiniranje lijeka, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Uobičajeno, lijek se primjenjuje parenteralno u dozi od 3 mg iv svaka tri mjeseca (kvartalno). Nakon godinu dana učini se evaluacija dotadašnjeg toka bolesti i uspješnosti liječenja (mjereno DXA), nakon čega se konzilijarno odluči o daljem parenteralnom nastavku liječenja ili prelasku na peroralne preparate bifosfonata.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Piridostigmin bromid

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
N07AA02	Piridostigmin bromid	Obložena Tbl a 60 mg	SZU (Stacionarne zdravst. ustanove)	Jednom godišnje	52

Doktrinarni pristup

Indikacije:

Lijek piridostigmin bromid je inhibitor holinesteraze i indikovano je za terapiju sljedećih stanja:

- mijastenija gravis kod djece, adolescenata i odraslih.
- paralitički ileus
- postoperativna retencija urina

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilijuma za uvođenje lijeka piridostigmin bromid Klinike za neurologiju. Jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

Doza piridostigmin-bromida za terapiju mijastenije gravis mora biti određena individualno, na osnovu težine bolesti i terapijskog odgovora.

- Odrasli : Daje se jedna do tri obložene tablete lijeka piridostigmin-bromida dva do četiri puta dnevno (120 mg do 720 mg piridostigmin-bromida dnevno).
- Djeca: Za djecu mlađu od 6 godina, preporučuje se inicijalna dnevna doza od 30 mg piridostigmin-bromida, a za djecu uzrasta od 6 do 12 godina, 60 mg dnevno.
- U terapiji paralitičkog ileusa i postoperativne retencije urina ordinira se 60-240 mg per os.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Radioaktivni jod

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
V10XA01	Radioaktivni jod	Tvrda kapsula od 5, 10, 15, 20, 25 i 30 mCi	Jedna kapsula u pakovanju	Rp/ spec. SZU (stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	20-27

Doktrinarni pristup

Radioaktivni jod

Indikacije:

- Benigna i maligna nodozna bolest štitne žlijezde i funkcionalni poremećaji (hipertireoza).

Medicinska dokumentacija:

- Hormonalni nalaz (FT3, FT4, TSH).
- Tireoidna antitijela (TgAt, TPOAt, TSHR-At) i tireoglobulin.
- Ultrazvučni pregled štitne žlijezde i vrata.
- Scintigrafija štitne žlijezde (99mTc, 131-I, 99mTc-MIBI, 99mTc-DSMA (V), 131I-MIBG, 99mTc – scintigrafija somatostatinskih receptora).
- FNAC (fine needle aspiration cytology) – citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka.
- Konzilijarno mišljenje (Konzilij za bolesti štitne žlijezde, Konzilij za „In vivo“ dijagnostiku), a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.
- CT ili MRI štitne žlijezde i vrata.

Terapija:

- Doza za benignu nodoznu bolest štitne žlijezde od 10 – 30 mCi (obično jedanput godišnje, ali se može ponoviti na 6 mjeseci, ukoliko nije postignut željeni terapijski efekat)
- Za funkcionalne bolesti štitne žlijezde od 10–25 mCi (obično jedanput godišnje ali se može ponoviti na 6 mjeseci ukoliko nije postignut željeni terapijski efekat)
- Za malignu nodoznu bolest (diferencirani karcinomi štitne žlijezde) radiojodna ablacija u dozi od 50 – 200 mCi i za medularni karcinom terapija sa 131I-MIBG i oktreoid obilježen beta emiterima) – daje se jedanput godišnje ali se može ponoviti na 4 – 6 mjeseci ukoliko nije postignut željeni terapijski efekat.

Evalucija efikasnosti terapije:

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

Ranibizumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj ampula u 2025. godini
S01LA04	Ranibizumab	otopina za injekciju 2,3 mg /0,23 mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	60 ampula

Doktrinarni pristup:

Ranibizumab je fragment humaniziranog monoklonskog antitijela proizvedenog na stanicama *E. coli* rekombinantnom DNA tehnologijom.

Indikacije:

Ranibizumab je indiciran u odraslih osoba za:

- liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (AMD – eng. *age-related macular degeneration*)
- liječenje oštećenja vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom (DME)
- liječenje oštećenja vida uzrokovanog makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzije njezina ogranka ili okluzije centralne retinalne vene [RVO – eng. *Retinal vein occlusion*])

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste oftalmologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta
- Mišljenje Konzilijuma za uviđenje lijeka ranibizumab Klinike za očne bolesti

Terapija:

Preporučena mjesečna doza ranibizumaba iznosi 0,5-1 mg u obliku jedne intravitrealne injekcije. Ova doza odgovara injekcijskom volumenu od 0,05-0,1 mL. Ampule se dijele 2-4 puta.

Liječenje se provodi jedanput mjesečno, u trajanju od 3 mjeseca. Interval između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca. Ukoliko se nakon prvih triju injekcija oštrina vida ne poboljša, nastavak liječenja se ne preporučuje.

Oštrinu vida bolesnika potom treba kontrolisati naredna 3 mjeseca, jednom mjesečno.

S liječenjem se ponovo nastavlja kada kontrolni pregled nakon 3 mjeseca od posljednje injekcije pokaže da je u bolesnika došlo do ponovnog gubitka oštrine vida zbog vlažnog AMD-a, DME-a ili makularnoga edema posljedičnoga RVO-u. Injekcije potom treba davati jednom mjesečno, u trajanju od 3 mjeseca.

Za vrijeme liječenja, pacijent teoretski može primiti ukupno 6 injekcija tokom godine.

Primjenjuje li ih se istoga dana, ranibizumab treba dati najmanje 30 minuta nakon laserske fotokoagulacije. Ranibizumab se može primijeniti u bolesnika koji su ranije podvrgavani laserskoj fotokoagulaciji.

Evaluacija:

- Evaluacija toka bolesti vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Riluzol

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evalucija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
N07XX02	Riluzol	filmom obložene tablete a 50 mg	Rp	Jednom godišnje	20

Doktrinarni pristup

Dijagnoza postavljena na osnovu anamneze, kliničke slike, neurološkog nalaza, MRI mozga i vratne kičme i EMNG analize, a nakon isključenja drugih bolesti.

Indikacije:

- Amiotrofična lateralna skleroza (ALS).

Doziranje:

- Početna doza lijeka kao i doza održavanja iznosi 2x50 mg (jedna tableta ujutro i jedna tableta uveče).

Medicinska dokumentacija:

- Prijedlog za tretman riluzolom daje Konzilij Klinike, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Terapiju riluzolom kod oboljelih od amiotrofične lateralne skleroze treba započeti što ranije, odmah nakon uspostavljanja dijagnoze. Evaluacija efikasnosti terapije vrši se jednom godišnje.

OPERATIVNI PROGRAM

Rituksimab

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
L01FA01	Rituksimab	koncentrat za rastvor za infuziju 10 mg, 100 mg, 500 mg, 1400 mg	10 mg/1 mL; 100 mg/10 mL; 500mg/ 50 mL; 1400 mg/11,7 mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	10

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Reumatoidni artritis: Rituksimab je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa koji nisu dovoljno dobro odgovorili na druge antireumatske lijekove koji modificiraju tok bolesti (engl. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), uključujući jedan ili više inhibitora faktora nekroze tumora (TNF), ili ih nisu podnosili.
- Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis: Rituksimab je u kombinaciji s glukokortikoidima indiciran za poticanje remisije u odraslih bolesnika s teškom aktivnom granulomatozom s poliangitisom (Wegenerova granulomatoza) (GPA) i mikroskopskim poliangitisom (MPA).
- Lupus nefritis, bolesti glomerula

Medicinska dokumentacija:

- Odluka i mišljenje Konzilijuma Klinike za interne bolesti, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju JZU UKC Tuzla.
- Mjesečni izvještaj Klinike za interne bolesti JZU UKC Tuzla o primjeni lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju

Terapija:

- U reumatoidnom artritisu ciklus liječenja lijekom Rituksimab čine dvije intravenske infuzije od 1000 mg. Preporučena doza lijeka je 1000 mg primijenjeno intravenskom infuzijom, a potom drugih 1000 mg intravenskom infuzijom nakon dvije sedmice. Potrebu za daljnjim ciklusima liječenja potrebno je procijeniti 24 sedmice nakon prethodnog ciklusa. Liječenje tada treba ponoviti ako je i dalje prisutna aktivna bolest, a u protivnom ga treba odgoditi dok se bolest ponovno ne aktivira.
- U granulomatozi s poliangitisom i mikroskopskim poliangitisom preporučena doza lijeka za poticanje remisije iznosi 375 mg/m² tjelesne površine primijenjeno intravenskom infuzijom jedanput sedmično tokom 4 sedmice (ukupno četiri infuzije).
- U lupus nefritisu i bolesti glomerula se lijek daje u dozi od 1 g i.v. 0 i 15. dan ili u dozi od 375 mg/m² jednom sedmično, tokom 4 sedmice

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Sekukinumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AC10	Sekukinumab; Imunosupresiv inhibitor IL	Rastvor za injekciju u napunjenom penulu a 150 mg/ml i 300 mg/2ml; Rastvor za injekciju u napunjenoj šprici 75mg/0,5ml	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	18 reumatoloških + 10 dermatoloških + 5 djece

Doktrinarni pristup za sekukinumab:

Indikacije:

- Plak psorijaza kod odraslih

Sekukinumab je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze kod odraslih osoba koje su kandidati za sistemsku terapiju.

- Psorijatični artritis

Sekukinumab sam ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada je odgovor na prethodnu terapiju antireumatskim lijekom koji modificira tok bolesti (DMARD, engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*) bio neodgovarajući.

- Ankilozantni spondilitis

Sekukinumab indiciran za liječenje aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba koje su imale neodgovarajući odgovor na konvencionalno liječenje.

- Juvenilni idiopatski artritis (JIA)
- Juvenilni psorijatični artritis (JPsA)

Indiciran je za liječenje JIA i JPsA za djecu dobi 6 godina i starije, koji nisu imali odgovarajući odgovor ili su imali netoleranciju na konvencionalno liječenje i koji se i dalje bore sa bolnim simptomima koji negativno utiču na kvalitetu njihovog života. Posebno se to odnosi na djecu kod kojih postoji pogoršanje simptoma bolesti na TNF alfa inhibitore.

- Artritis povezan sa entezitisom

Indiciran je za liječenje artritisa povezanog sa entezitisom za djecu dobi 6 godina i starije, koji nisu imali odgovorajući odgovor ili netoleranciju na konvencionalno liječenje i koji se i dalje bore sa bolnim simptomima koji negativno utiču na kvalitetu njihovog života.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste reumatologa/ dermatologa /pedijatra reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

Plak psorijaza kod odraslih

Preporučena doza je 300 mg sekukinumaba subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije subkutane injekcije od 150 mg.

Doziranje kod psorijatičnog artritisa

Za bolesnike s istovremenom umjerenom do teškom plak psorijazom ili one koji imaju neodgovarajući odgovor (NO) na anti-TNF α , preporučena doza je 300 mg subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2. i 3. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja počevši od 4. sedmice. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku dvije subkutane injekcije od 150 mg. Za ostale bolesnike preporučena doza je 150 mg subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2. i 3. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja počevši od 4. sedmice. Kod starijih osoba nije potrebno prilagođavanje doze.

Doziranje kod ankilozantnog spondilitisa

Preporučena doza je 150 mg subkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2. i 3. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja počevši od 4. sedmice.

Doziranje kod djece:

Preporučena doza sekukinumaba zasniva se na tjelesnoj težini i primjenjuje se subkutanom injekcijom u 0., 1., 2., 3. i 4. sedmici, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Trenutno registrovana jačina lijeka od 150 mg/mL, rastvor za injekciju u napunjenom peni primjenjuje se za djecu koja imaju tjelesnu masu veću od 50 kg. Obzirom da djeca u dobi od 6 godina i starija mogu imati težinu i manju od 50 kg, doza se prilagođava.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZOTK.

OPERATIVNI PROGRAM

Sildenafil

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
G04BE03	Sildenafil	prašak za oralnu suspenziju 10mg/mL; filmom obložene tablete a 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	12 odraslih (Kl.za invazivnu kardiologiju, Kl.za interne bolesti - kardiologija, Kl.za plućne)

Doktrinarni pristup za sildenafil za odrasle:

Indikacije:

- Liječenje primarne i sekundarne plućne hipertenzije u osoba dobi od 14 do 17 godina i odraslih.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste kardiologa ili pulmologa i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta.
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka sildenafil, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija (doziranje):

- Terapijske doze za djecu 3x10 mg (8-20 kg); za djecu preko 20 kg 3x20 mg.
- Za odrasle 3x20 – 50 mg

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije vrši se pri svakom kontrolnom pregledu (zavisno od težine kliničke slike), a nakon godinu dana se zbirni izvještaj dostavlja ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Sildenafil

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
G04BE03	Sildenafil	prašak za oralnu suspenziju 10mg/mL; filmom obložene tablete a 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	10 djece

Doktrinarni pristup za sildenafil za pedijatrijsku populaciju:

Indikacije

- Liječenje primarne i sekundarne plućne hipertenzije u djece i odraslih.
- Sildenafil kao fosfodiesteraza-5 inhibitor relaksira krvne sudove pluća i reducira pritisak u plućima. Ovakvim djelovanjem poboljšava fizičku sposobnost pacijentima sa plućnom hipertenzijom i odlaže pogoršanje kliničke slike.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz subspecijaliste pedijatrijskog kardiologa, subspecijaliste pedijatrijskog pulmologa ili preporuka iz kardiohirurškog centra gdje je urađena invazivna dijagnostika
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka Sildenafil Klinike za dječije bolesti bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija (doziranje):

- Lijek se daje u srednjim terapijskim dozama za djecu 3x10mg (8-20kg); za djecu preko 20 kg 3x20mg svakodnevno, što je i maksimalna doza za djecu od 1-17 godina.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije vrši se pri svakom kontrolnom pregledu (zavisno od težine kliničke slike), a nakon godinu dana se zbirni izvještaj dostavlja ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Siponimod

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AA42	Siponimod selektivni modulator receptora za enzim sfingozin-1-fosfata	Filmom obložene tablete : a 0,25 mg; a 1 mg; a 2 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	3

Doktrinarni pristup za Siponimod:

Indikacije:

- Sekundarno progresivna multipla skleroza - aktivna

Medicinska dokumentacija:

- Mišljenje neurologa da se radi o dijagnozi aktivne sekundarno progresivne forme multiple skleroze
- Genotipizacija (u ovlaštenom laboratoriju).
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka Siponimod (Konzilij za imunomodulatornu terapiju Klinike za neurologiju).
- Konzilijarno mišljenje se dostavlja: jedan primjerak za Kliniku za neurologiju i Zavodu za kliničku farmakologiju, jedan pacijentu i jedan ZZO TK.

Terapija:

- Siponimod se uvodi postepenom titracijom doze prvih 7 dana, od doze 0.25 mg do postizanja pune doze od 1 mg ili od 2 mg ovisno o nalazu genotipizacije, odnosno tipu metabolizma pacijenta. Potom se nastavlja u dozi od 1mg odnosno 2 mg na dan, svakodnevno.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti i podnošljivosti terapije vrši nadležni neurolog periodično svakih 1 do 3 mjeseca (zavisno od stanja pacijenta), a evaluacija efikasnosti i neškodljivosti terapije vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Sirolimus

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evalucija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AA10	Sirolimus	Oralna otopina (1 mg/ml) obložene tablete 0,5 mg; 1 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	2

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Komplikovani veliki cistični limfangiomi

Medicinska dokumentacija:

- Mišljenje ljekara specijaliste ili konzilija sa dijagnozom i preporučenom terapijom.
- Nema potrebe za hospitalizacijom, osim ako nije indicirana iz drugih razloga.

Oblik i način aplikacije lijeka:

- Lijek je namjenjen za pacijente u kućnom tretmanu komplikovanog velikog cističnog limfangioma, te se uzima peroralno.

Terapija i terapijska doza:

- Doza lijeka je $0,5 \text{ mg/m}^2$ površine tijela, te se kao "loading doza" propisuje 2 puta dnevno 10 dana.
- Doza održavanja lijeka se daje jednom dnevno.

Trajanje terapije:

- Do značajne redukcije komplikovanog velikog cističnog limfangioma, ili po procjeni nadležnog konzilija.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Vršiti se prilikom svakog specijalističkog pregleda, prva kontrola nivoa Sirolimusa u serumu 7 dana nakon uvođenja u terapiju, zatim kontrola nivoa 1 mjesечно uz evaluaciju nalaza KS, CRP, SE, TBI, AST, ALT, urea, kreatinin, K, Ca, Na, fosfor, Mg, proteinogram, lipidogram, urin.
- Kontrola UZ abdomena 1 mjesечно, prvi MRI abdomena 3 mjeseca nakon uvođenja terapije, sljedeći kroz 6 mjeseci.
- Evaluacija toka bolesti vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Stiripentol

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
N03AX17	Stiripentol	prašak za oralnu susp. u vrećici 60x250 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	4

Doktrinarni pristup za Stiripentol (prašak za oralnu susp. 60x250 mg) za pedijatrijsku populaciju:

Indikacije:

- Dravet sindrom
- Teška mioklona refraktarna epilepsija

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka Stiripentol Klinike za dječije bolesti bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija (doziranje):

- 20 mg/kg TM podijeljeno u 2-3 doze u prvih 7 dana, potom 30 mg/kg TM podijeljeno u 2-3 doze narednih 7 dana, zatim do maksimalno 50 mg/kg TM podijeljeno u 2-3 doze.

Evaluacija efikasnosti terapije:

- Evaluacija efikasnosti terapije vrši se nakon godinu dana i dostavlja se ZZO TK.

OPERATIVNI PROGRAM

Talidomid

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AX02	Talidomid	Tvrde caps. a 50 mg i obložena tabl. a 100 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	1

Doktrinarni pristup za talidomid

Indikacije:

- **prethodno neliječeni multipli mijelom** u okviru preporučenih polihemio terapijskih protokola npr.: **CTD protokol** (Cyclophosphamid 500 mg i.v. 1.,8.i 15.d.; Thalidomid 100-200 mg/dan p.p 28 dana; Dexamethason 40 mg/dan i.v. 1-4.d. I 12-15.d.). 4-6 tronedjeljnjih ciklusa. **TAD protokol** (Thalidomide 100-200 mg/dan p.o.28 dana; Doxorubicin 9 mg/m² i.v. 30 min.infuzija 1-4.d.; Dexamethason 40 mg/dan i.v. 1-4.d., 9-12.d., 17-20.d.). 4-6 četveronedjeljnja ciklusa. **Thal-Dex protokol** (Thalidomid 100-200 mg/dan p.o.,28 dana, Dexamethason 40 mg/dan i.v. 1.,8.,15.i22.d. 12 četveronedjeljnjih ciklusa. **MPT protokol** (Melphalan 4 mg/m²/dan p.o.u toku 7 dana, Prednison 40 mg/m²/dan p.o. 7 dana, Thalidomid 100 mg/dan p.o. 28 dana. 6 četveronedjeljnjih ciklusa. **TCED protokol** (Thalidomid 100-200 mg/dan p.o.,cyclophosphamid 400 mg/m²/dan i.v. Kontinuirana inf. 1-4.dan; Etoposid 40 mg/m²/dankontinuirana inf. 1-4.dan, Dexamethason 40 mg/dan I.V. 1-4.DAN. 6 četveronedjeljnja ciklusa.
- **Prethodno liječeni multipli mijelom** kada se Talidomid koristi u nekom drugom polihemio protokolu.
- **Održavajuća terapija** nakon postignute kompletne remisije, visokog stepena parcijalne remisije, parcijalne remisije ili samo regresije bolesti. Doza lijeka Thalidomid 50 do 200 mg/dan p.o. Što se ordinira mjesecima ili više godina do razvoja neprihvatljivog stepena neželjenih efekata lijeka kada se isti isključuje.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za liječenje malignih i nemalignih hematoloških oboljenja UKC Tuzla uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- terapijski protokoli navedeni u stavci "indikacije"

Evaluacija efikasnosti terapije;

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

OPERATIVNI PROGRAM

Teriparatid

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
H05AA02	Teriparatid	otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici a 20 mcg /80 mikrolitara	otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (1x600 mcg/2,4 ml)	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	1

Doktrinarni pristup

Indikacije:

- Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma.
- Liječenje osteoporoze povezano s dugotrajnom terapijom sistemskim glukokortikoidima u žena i muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma.

Medicinska dokumentacija:

- Odluka i mišljenje Konzilijuma Klinike za interne bolesti, a jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju JZU UKC Tuzla.
- Mjesečni izvještaj Klinike za interne bolesti JZU UKC Tuzla o primjeni lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju

Terapija:

- Preporučena doza lijeka Teriparatid iznosi 20 mikrograma jedanput na dan.
- Ukupno trajanje liječenja lijekom Teriparatid smije iznositi najduže 24 mjeseca.
- 24-mjesečni ciklus liječenja teriparatidom ne smije se ponoviti tokom života bolesnika.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

Tireotropin alfa

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
H01AB01	Tireotropin alfa	prašak za otopinu za injekciju, bočica 0,9 mg	1 kom.	SZU	Jednom godišnje	10

Doktrinarni pristup**Indikacije:**

- Tireotropin alfa je indiciran za primjenu pri određivanju tireoglobulina (Tg) u serumu, sa ili bez radiojodne scintigrafije, radi otkrivanja ostatnog tkiva štitne žlijezde i dobro diferenciranog karcinoma štitne žlijezde nakon provedene tireoidektomije u bolesnika koji dalje primaju supresijsku terapiju tireoidnim hormonom.
- Niskorizični bolesnici s dobro diferenciranim karcinomom štitne žlijezde koji imaju nemjerljivu razinu Tg u serumu tijekom supresijske terapije tireoidnim hormonom i koji nemaju porast vrijednosti Tg uz stimulaciju rh (rekombinantnim humanim) TSH-om, mogu se pratiti određivanjem vrijednosti Tg nakon stimulacije rhTSH-om.
- Tireotropin alfa je indiciran za predterapijsku stimulaciju u kombinaciji s radioaktivnim jodom u rasponu od 30 mCi (1,1 GBq) do 100 mCi (3,7 GBq) za ablaciju ostatnog tkiva štitne žlijezde u bolesnika nakon gotovo potpune ili potpune tireoidektomije zbog dobro diferenciranog karcinoma štitnjače u kojih nema dokaza o udaljenim metastazama karcinoma štitne žlijezde
- Kod bolesnika kod kojih se endogenom stimulacijom ne može postići zadovoljavajući nivo TSH čiji je porast potreban za dijagnostiku i terapiju pomoću J-131, te određivanje tumorskog biljega tireoglobulina u serumu.
- Kod bolesnika kod kojih ukidanje hormonske supresijske terapije tiroksinom može izazvati teže komplikacije i na taj način ugroziti život bolesnika,
- Kod bolesnika kod kojih ukidanje hormonske supresijske terapije tiroksinom može uzrokovati kompresiju zbog pritiska metastaza tumora na vitalne strukture.
- Liječenje indicira specijalist nuklearne medicine, a provodi se u kliničkim zavodima ili klinikama za nuklearnu medicinu.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za maligne bolesti štitne žlijezde

Terapija:

- Liječenje mora nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju karcinoma štitnjače.

Doziranje:

- Preporučeni režim doziranja su dvije doze tireotropina alfa od 0,9 mg primijenjene u razmaku od 24 sata isključivo intramuskularnom injekcijom
- (ne smije se primijeniti intravenski)

Trajanje terapije:

- Jednokratno prije navedenih indikacija.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Tocilizumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AC07	Tocilizumab; imunosupresiv	Koncentrat za rastvor za infuziju, bočica: a 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml i 400 mg/20 ml	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	8 pacijenata

Doktrinarni pristup za tocilizumab za adultnu populaciju:

Indikacije:

- Tocilizumab je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji nisu pokazali primjeren odgovor ili nisu podnosili prethodnu terapiju s jednim ili s više antireumatskih lijekova koji mijenjaju tok bolesti (*disease-modifying anti-rheumatic drug* - DMARD). U slučaju nepodnošenja metotreksata ili kad trajno liječenje metotreksatom nije primjereno, Tocilizumab se može primjeniti u obliku monoterapije. Za lijek Tocilizumab je dokazano da smanjuje stopu progresije oštećenja zglobova, prema mjerenjima uz pomoć rendgenskih snimaka, te da poboljšava fizičku funkciju, kada se primjenjuje u kombinaciji sa metotreksatom.

Medicinska dokumentacija:

- Bolesnici u dobi od ≥ 18 godina koji su imali aktivni RA dijagnosticiran prema kriterijima Američkog koledža reumatologije (American College of Rheumatology - ACR).
- Konzilijarno mišljenje ljekara reumatološkog odjela Klinke za interne bolesti, jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Preporučena doza je 8 mg/kg tjelesne težine, koja se daje jednom svake četiri nedjelje, tokom dvanaest mjeseci. Za osobe čija je tjelesna težina veća od 100 kg, ne preporučuju se doze od preko 800 mg po infuziji. Doze veće od 1,2 g nisu se provjeravale u kliničkim ispitivanjima.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Tocilizumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AC07	Tocilizumab; imunosupresiv	Koncentrat za rastvor za infuziju, bočica: a 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml i 400 mg/20 ml	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	5 djece

Doktrinarni pristup za tocilizumab za pedijatrijsku populaciju:

Terapijske indikacije:

- Tocilizumab je indicirana za liječenje aktivnog oblika sistemskog juvenilnog idiopatskog artritisa (sJIA) u bolesnika starih 2 godine i više, koji nisu ostvarili adekvatan odgovor na prethodnu terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs) i kortikosteroidima za sistemsku primjenu. Tocilizumab se može primjenjivati kao monoterapija (u slučaju da bolesnik ne podnosi MTX ili kada liječenje sa MTX nije prikladno) ili u kombinaciji sa MTX.
- Tocilizumab je u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) indicirana za liječenje poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (engl. juvenile idiopathic polyarthritis-pJIA) (pozitivan ili negativan nalaz reumatoidnog faktora i prošireni oligoartritis) u bolesnika starih 2 godine i više, koji nisu ostvarili adekvatan odgovor na prethodnu monoterapiju metotreksatom ili na terapiju anti -TNF lijekovima.

Doziranje:

Bolesnici oboljeli od sJIA:

- Preporučena doza za bolesnike starije od 2 godine je 8 mg/kg jednom svake 2 nedjelje u bolesnika čija je tjelesna težina 30 kg ili više ili 12 mg/kg jednom svake dvije nedjelje u bolesnika čija je tjelesna težina manja od 30 kg, tokom 12 mjeseci. Dozu treba izračunati na osnovu tjelesne težine bolesnika prilikom svakog davanja lijeka. Promjena u dozi treba biti zasnovana samo na konzistentnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tokom vremena.

Bolesnici oboljeli od pJIA:

- Preporučena doza za bolesnike starije od 2 godine je 8 mg/kg jednom svake 4 nedjelje u bolesnika čija je tjelesna težina 30 kg ili više ili 10 mg/kg jednom svake četiri nedjelje u bolesnika čija je tjelesna težina manja od 30 kg, tokom 12 mjeseci. Dozu treba izračunati na osnovu tjelesne težine bolesnika prilikom svakog davanja lijeka.

Promjena u dozi treba biti zasnovana samo na konzistentnoj promjeni tjelesne težine bolesnika tokom vremena.

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje ljekara Klinke za dječije bolesti, jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Tocilizumab

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AC07	Tocilizumab; imunosupresiv	Koncentrat za rastvor za infuziju, bočica: a 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml i 400 mg/20 ml	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	30 pacijenata sa citokinskom olujom – COVID 19

Doktrinarni pristup za tocilizumab za adultnu i pedijatrijsku populaciju u terapiji citokinske oluje:

Indikacije:

- Tocilizumab je indiciran za liječenje teškog ili po život opasnog sindroma otpuštanja citokina (engl. cytokine release syndrome, CRS) izazvanog T-stanicama s himeričnim antigenskim receptorima (engl. chimeric antigen receptor, CAR) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina, potvrđenog od strane Konzilijuma UKC Tuzla.

Medicinska dokumentacija:

- Bolesnici u dobi od ≥ 2 godine života, koji imaju dijagnosticiran teški ili po život opasni sindroma otpuštanja citokina, izazvan T-stanicama.
- Konzilijarno mišljenje Konzilijuma UKC Tuzla za uvođenje lijeka Tocilizumab- u terapiju teškog ili po život opasnog sindroma otpuštanja citokina (jedan primjerak se dostavlja Zavodu za kliničku farmakologiju).

Terapija:

- Preporučena doza je 8 mg/kg tjelesne težine, koja se daje jednokratno ili maksimalno dva puta u razmaku od 12-24 sata, u zavisnosti od odgovora na prvu dozu lijeka.
- Za osobe čija je tjelesna težina veća od 100 kg, ne preporučuju se doze od preko 800 mg po infuziji.
- Doza Tocilizumaba za djecu:
 - <30kg: 12mg/kg tjelesne težine
 - >30kg: 8mg/kg tjelesne težine

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Tofacitinib

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AA29	Tofacitinib; Imunosupresiv, Selektivni Imunosupresiv	film obložene tablete a 5 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	12 pacijenata

Doktrinarni pristup za tofacitinib

Indikacije:

- reumatoidni artritis: Tofacitinib je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji su na liječenje jednim ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti imali neadekvatan odgovor ili ih nisu podnosili. Tofacitinib se može davati kao monoterapija kada se MTX ne podnosi ili kada liječenje MTX-om nije prikladno
- psorijatični artritis: Tofacitinib je u kombinaciji s MTX-om indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa (engl. psoriatic arthritis, PsA) u odraslih bolesnika koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili prethodno liječenje antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti (engl. disease modifying antirheumatic drug, DMARD)

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka tofacitinib Klinike za interne bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija – doziranje:

- Preporučena doza je 5 mg primijenjeno dva puta dnevno per os.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Triptorelin

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L02AE04	Triptorelin; Analog hormona koji oslobađa gonadotropin	prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem; 3,75 mg/1ml i 22.5mg/2mL	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	5 djece

Doktrinarni pristup za triptorelin

Indikacije:

- Pubertas praecox centralis

Djeca niskog rasta na početku puberteta sa očekivanom niskom visinom u odrasloj dobi

Medicinska dokumentacija:

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka Triptorelin Klinike za dječije bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija – doziranje:

- Oblik amp a 3,75 mg 1 amp i.m. svake 4 sedmice, ili oblik amp a 11,25 mg 1 amp i.m. svakih 12 sedmica

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Upadacitinib

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AF03	Upadacitinib Imunosupresiv, Selektivni Imunosupresiv	Tableta sa produženim oslobađanjem a 15 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	17 odraslih reumatoloških + 5 dermatoloških pacijenata

Doktrinarni pristup za upadacitinib:

Indikacije:

- **Reumatoidni artritis**

Lijek upadacitinib je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) ili koji ne podnose takve lijekove. Lijek upadacitinib se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

- **Psorijatični artritis**

Upadacitinib je indiciran za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više DMARD-ova ili koji ne podnose takve lijekove. Lijek upadacitinib se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

- **Ankilozni spondilitis**

Lijek upadacitinib je indiciran za liječenje aktivnog ankiloznog spondilitisa kod odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na konvencionalnu terapiju.

- **Atopijski dermatitis**

upadacitinib je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka upadacitinib Klinike za interne bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

ili

- Nalaz specijaliste dermatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,

- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka upadacitinib Klinike za kožne bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija – doziranje:

- Preporučena doza lijeka upadacitinib je 15 mg jedanput na dan.

Doziranje Atopijski dermatitis:

- Preporučena doza upadacitiniba je 15 mg ili 30 mg jedanput na dan na temelju kliničke slike pojedinog bolesnika.
- Doza od 15 mg preporučena je za bolesnike s povećanim rizikom od venske tromboembolije (VTE), velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. major adverse cardiovascular event, MACE) i zloćudne bolesti.
- Doza od 30 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s visokim opterećenjem bolešću (engl. disease burden) koji nemaju povećani rizik od VTE-a, MACE-a i zloćudne bolesti ili za bolesnike s neadekvatnim odgovorom na liječenje dozom od 15 mg jedanput na dan.
- Treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu za održavanje odgovora.
- Za bolesnike u dobi od 65 i više godina, preporučena doza je 15 mg jedanput na dan

Evaluacija efikasnosti terapije:

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

OPERATIVNI PROGRAM

Upadacitinib

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Način propisivanja lijeka	Evaluacija efikasnosti terapije	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
L04AF03	Upadacitinib Imunosupresiv, Selektivni Imunosupresiv	Tableta sa produženim oslobađanjem a 15 mg	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	1 godišnje	3 djece

Doktrinarni pristup za upadacitinib

Indikacije:

Atopijski dermatitis:

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa djece koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Medicinska dokumentacija:

- Nalaz specijaliste pedijatra reumatologa iz specijalističke ambulante i/ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta,
- Konzilijarno mišljenje Konzilija za uvođenje lijeka upadacitinib Klinike za dječije bolesti, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija – doziranje:

Preporučena doza lijeka upadacitinib je 15 mg jedanput na dan.

Evaluacija efikasnosti terapije:

Evaluacija efikasnosti terapije vrši se jednom godišnje i dostavlja se ZZOTK.

OPERATIVNI PROGRAM

Zoledronska kiselina

ATC klasifikacija	Nezaštićeno (generičko) ime lijeka i djelovanje	Oblik i jačina lijeka	Pakovanje	Način propisivanja lijeka	Evalucija	Predviđeni broj pacijenata u 2025. godini
M05BA08	Zoledronska kiselina Parenteralni bifosfonat;	Otopina za infuziju 5 mg u 100 ml	1 kom.	SZU (Stacionarne zdravstvene ustanove)	Jednom godišnje	10

Doktrinarni pristup - Zoledronska kiselina

- Cilj terapije je poboljšanje vrijednosti T scora na nalazu DXA kod bolesnika sa osteoporozom kod kojih je izostao terapijski odgovor na terapiju peroralnim bifosfonatima, kao i smanjenje rizika za nastanak vertebralnih i nevertebralnih fraktura.

Indikacije:

- Liječenje osteoporoze kod žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od prijeloma
- Tretman osteoporoze kod muškaraca
- Tretman osteoporoze inducirane glukokortikoidima
- Liječenje Pagetove bolesti kosti
- Prevencija kliničkih fraktura nakon prijeloma kuka kod muškaraca i žena.

Teške forme postmenopauzalne osteoporoze sa vrijednostima T score $<-2,5$ SD, kod bolesnika kod kojih je izostao odgovor na peroralne preparate ili kod bolesnika koji već imaju vertebralnu ili nevertebralnu frakturu, te kod bolesnika koji zbog izražene gastrointestinalne nepodnošljivosti nisu u mogućnosti primati lijek peroralno.

Medicinska dokumentacija:

- Mišljenje reumatologa o stanju bolesnika, procjenu aktivnosti oboljenja, indikacijama i kontraindikacijama za primjenu lijeka uz nalaz denzitometrije kosti (DXA) i /ili otpusno pismo u slučaju hospitalne obrade pacijenta.
- Odluka Konzilija za uvođenje lijeka Zoledronska kiselina Klinike za interne bolesti JZU UKC Tuzla za ordiniranje lijeka, uz dostavljanje jednog primjerka Zavodu za kliničku farmakologiju.

Terapija:

- Lijek zoledronska kiselina se dozira kao **pojedinačna intravenska infuzija od 5 mg jednom godišnje**. Nakon jedne godine, liječenje se ne završava ukoliko i dalje postoji indikacija.
- Zoledronska kiselina - infuzija se aplicira kroz infuzioni sistem sa ventilom u trajanju od najmanje 15 minuta.
- Pacijenti moraju biti adekvatno hidrirani prije nego što dobiju lijek zoledronska kiselina što je posebno
- važno kod starijih pacijenata i pacijenata koji dobijaju diuretike. Pored toga, pacijenti svakodnevno treba da unose adekvatne doze kalcijuma i D vitamina.

Evaluacija efikasnosti terapije:

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