

*Pregled kliničkih ispitivanja Krkinih  
antipsihotika u liječenju shizofrenije  
i bipolarnog poremećaja*

Krka

*u* medicini  
*i* farmaciji

## Uvod

*U svojoj povijesti dugoj 60 godina, Krka se iz malog farmaceutskog laboratorija razvila u jednu od vodećih generičkih farmaceutskih tvrtki u svijetu. Krkini inovativni generički lijekovi, odnosno generički lijekovi s dodanom vrijednosti, razvijaju se temeljem tvrtkinih vlastitih znanja i umijeća (know-how). Time se osigurava da se Krkini proizvodi istaknu ključnim prednostima pred konkurentnim proizvodima, što je rezultat razvoja novih tehnologija koje se primjenjuju u proizvodnji djelatnih sastojaka i farmaceutskih oblika. U Krki razvijamo nove farmaceutske oblike (raspadljive tablete za usta, tablete s produljenim oslobađanjem, kapsule s peletama itd.), koji olakšavaju primjenu lijekova i omogućuju nove načine njihove upotrebe. Prilikom planiranja svog asortimana proizvoda, pažljivo pratimo najčešće bolesti modernoga svijeta. Omogućujemo liječnicima i bolesnicima odabir između širokog spektra pakiranja, koncentracija i fiksnih kombinacija doza. Terapijska ekvivalentnost Krkinih proizvoda s proizvodom originatora dokazana je u in vivo ispitivanjima bioekvivalentnosti.*

*U Krki provodimo međunarodna interventna klinička ispitivanja (INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY), kojima pružamo odgovore na razna pitanja. U neinterventnim kliničkim ispitivanjima pratimo bolesnike u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U ovim ispitivanjima, odabir bolesnika, metode liječenja, odabir lijeka i njegova režima propisivanja, dizajn ispitivanja i praćenje bolesnika ne razlikuju se ni na koji način od utvrđenog liječenja. Rezultati ispitivanja koja su obuhvatila više od 250 000 bolesnika u 27 zemalja pokazuju da su Krkini lijekovi djelotvorni i sigurni u različitim grupama bolesnika. Rezultati ispitivanja dokumentiraju se, analiziraju i objavljuju u međunarodnim medicinskim časopisima i već desetljećima pridonose povjerenju koje stručna javnost i bolesnici imaju u Krkine lijekove. Sastavili smo zbirku znanstvenih radova pod naslovom „Krka u medicini i farmaciji“, u kojoj predstavljamo bogato iskustvo koje smo stekli u kliničkim ispitivanjima Krkinih lijekova. Ispred vas je jedan odabrani članak iz ove publikacije. Nadamo se da će vam poslužiti kao još jedan dodatak u mozaiku Krkinih dodanih vrijednosti.*

Breda Barbič-Žagar  
medicinska direktorica i   
glavna urednica izdanja „Krka u medicini i farmaciji“

# Pregled kliničkih ispitivanja Krkinih antipsihotika u liječenju shizofrenije i bipolarnog poremećaja

Matevž Bevec,  
Tina Dular Meglič

## Ključne riječi

Shizofrenija, bipolarni poremećaj, tipični antipsihotici, atipični antipsihotici, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ispitivanje ESOLAS

## Sažetak

Shizofrenija je jedna od najviše iscrpljujućih mentalnih bolesti, koja utječe na percepciju, mišljenje i ponašanje pojedinca. Zajedno s bipolarnim poremećajem, pogađa znatan postotak populacije. Atipični antipsihotici omogućuju još bolje liječenje nego tipični antipsihotici, osobito u pogledu podnošljivosti i sigurnosti. U nekoliko ispitivanja već dokazana djelotvornost i sigurnost risperidona, kvetiapina i olanzapina istražene su u četirima Krkinim ispitivanjima, uključujući Krkine atipične antipsihotike risperidon<sup>A</sup>, kvetiapin<sup>B</sup> i olanzapin<sup>C</sup>. Rezultati su potvrdili visoku djelotvornost, dobru podnošljivost i sigurnost svih triju Krkinih atipičnih antipsihotika. Zaključci su također pokazali da oblik raspadljiv u ustima (orodisperzibilni) može imati dodatnu prednost adherencije (pridržavanja s terapijom) pred običnim tabletama.

## Uvod

Shizofrenija je jedan od termina kojima se opisuje velik psihijatrijski poremećaj (ili skup poremećaja), koji mijenja percepciju, misli, afektivnost i ponašanje pojedinca.<sup>1</sup> To je kroničan, iscrpljujući psihotični mentalni poremećaj, koji pogađa oko 1% ljudi.<sup>2</sup> Shizofrenija pogađa jednako i muškarce i žene. Općenito govoreći, stanje obično započinje u ranoj odrasloj dobi (između 16 i 30 godina), s prevalencijom od približno 7 na 1000 u odrasloj populaciji staroj 15–35 godina (NIMH, 2013.; SZO, 2013.).<sup>3</sup>

Problemima shizofrenije prethodi prodromalni period, a obično slijedi akutna faza koju obilježavaju karakteristični pozitivni simptomi kao što su halucinacija, deluzija i poremećaji ponašanja, poput uznemirenosti i potištenosti. Nakon rezolucije akutne faze, obično zbog nekog liječenja, kod mnogih se ljudi pozitivni simptomi smanjuju ili nestaju, ponekad ostavljajući brojne negativne simptome koji nalikuju ranom prodromalnom stadiju. Tu treću fazu, koja može trajati više godina, često prekidaju akutna pogoršanja ili relapsi, koji mogu zahtijevati dodatne intervencije.<sup>4</sup>

Shizofrenija je po definiciji poremećaj koji mora trajati šest mjeseci ili dulje, uključujući barem jedan mjesec deluzija, halucinacija, neorganiziranoga govora, krajnje neorganiziranog ili katatoničnog ponašanja ili negativnih simptoma. Brojni autori dalje razvrstavaju te simptome bolesti u četiri kategorije: pozitivni simptomi, negativni simptomi, kognitivni simptomi i afektivni (agresivni i depresivni/anksiozni) simptomi.<sup>2</sup>

Nova generacija lijekova i nedavni razvoji u neuropatologiji, snimanju mozga i molekularnoj genetici, doveli su do boljeg razumijevanja patofiziologije shizofrenije i do njezina poboljšanog liječe-

<sup>A</sup> U Hrvatskoj se proizvod stavlja na tržište pod nazivom marke Torendo Q-Tab.

<sup>B</sup> U Hrvatskoj se proizvod stavlja na tržište pod nazivom marke Kventiax.

<sup>C</sup> U Hrvatskoj se proizvod stavlja na tržište pod nazivom marke Zalasta raspadljive tablete za usta.

nja. Unatoč tome, ona je i dalje zagonetna bolest koja znatno opterećuje bolesnike, njihove obitelji i društvo, zbog troškova liječenja, gubitka produktivnosti i onesposobljenosti. Budući da se shizofrenija obično javlja u ranoj odrasloj dobi, koja je najkritičnije razdoblje obrazovnog razvoja, odabira zanimanja i društvenog razvoja, posljedice često dovode do cjeloživotne onesposobljenosti, s pogoršanjem funkcionalnog kapaciteta. Bolesnici sa shizofrenijom također imaju povećan psihički morbiditet i mortalitet u usporedbi s populacijom bez psihotičnog poremećaja.<sup>1,3</sup>

Shizofrenija se također usko povezuje s nekoliko komorbidnih stanja, uključujući psihijatrijske komorbiditete (anksioznost, depresiju i zlorabu droga) i medicinske komorbiditete (kardiovaskularne, neurološke i poremećaje u vezi s plućima). Najčešći su faktori rizika za shizofreniju obiteljska povijest i uznapredovala starost oca.<sup>3</sup>

Bipolarni poremećaj, nekada poznat kao manično-depresivni poremećaj ili manična depresija, čest je poremećaj raspoloženja. On, zajedno s velikom (unipolarnom) depresijom, zahvaća veliku većinu ljudi s poremećajem raspoloženja.

Ljudi s bipolarnim poremećajem imaju i produžene ili izrazite elevacije raspoloženja, poznate kao manija, i produžene osjećaje tuge ili očaja, poznate kao depresija (dva 'pola' bipolarnog poremećaja), dok ljudi koji boluju od velike depresije obično imaju samo simptome depresije. Bolesnici često pate od izmjenjujućih epizoda manije i depresije, koje su odvojene razdobljima normalnog raspoloženja. U nekih osoba, simptomi manije i depresije javljaju se istovremeno (mješovite epizode). Prevalencija bipolarnog poremećaja slična je među različitim etničkim skupinama i obično se procjenjuje u rasponu između 0,5% i 7,5%. Bipolarni poremećaj općenito se jednako učestalo javlja kod muškaraca i žena.<sup>5-7</sup>

## Smjernice i terapija

Smjernice kliničke prakse dosljedno naglašavaju terapiju antipsihoticima kao osnovni princip za liječenje shizofrenije.<sup>8</sup> Oralni antipsihotici primjenjuju se kao terapija prvog izbora za liječenje shizofrenije i drugih psihotičnih stanja. Olanzapin, kvetiapin i risperidon među najčešće su propisanim atipičnim antipsihoticima.<sup>9</sup>

Literatura pretežno govori da atipični antipsihotici imaju širi spektar kliničke djelotvornosti i bolju podnošljivost nego njihovi tipični usporednici.<sup>10-12</sup> Važno je da su atipični lijekovi pokazali da se koristi antipsihotične djelotvornosti mogu postići bez znatnog rizika pojave ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) i poremećaja kretanja,<sup>13,14</sup> koji ostaju velik problem u dugoročnom liječenju tipičnim antipsihoticima.

Farmakološko liječenje akutne manične ili hipomanične epizode kod bipolarnog poremećaja ovisi o ozbiljnosti simptoma i o tome uzimaju li bolesnici trenutačno antimanične lijekove. Samo litij, olanzapin, kvetiapin, risperidon i valproat seminatrij preporučuju se za liječenje akutne manije (prema smjernicama NICE-a).

Liječenje akutnih simptoma depresije kod bipolarnog poremećaja ima neke sličnosti s liječenjem unipolarne depresije. Međutim, kod bipolarnog poremećaja antidepresivi nose rizik 'prebacivanja' u manična stanja i mogu biti uključeni u ubrzanje ciklusa (destabilizacija raspoloženja). Postoji tek ograničena uloga za održavanje liječenja antidepresivima kod bipolarne depresije; profilaktičko liječenje ima veću ulogu. Kada se propisuje antidepresiv, treba također propisati i antimanični lijek. Bolesnici s bipolarnim poremećajem obično imaju više fluktuacija i u ozbiljnosti i u trajanju simptoma nego osobe s unipolarnom depresijom, ali postoje tek malobrojni dokazi na kojima se mogu temeljiti smjernice o liječenju simptoma različitih ozbiljnosti.<sup>15</sup>

Znatan broj bolesnika sa shizofrenijom ne daje adekvatan odgovor na početnu probu antipsihoticima. Kao prvi korak u liječenju, treba isključiti algoritam za 'pseudorezistenciju' shizofrenije otpor-

ne na terapiju (npr. reevaluacija dijagnoze, komorbiditeti, suradljivost i adherencija u pogledu unosa lijekova, adekvatna doza i trajanje liječenja te postizanje dovoljnih razina u plazmi). U slučaju otpornosti na liječenje, dvije strategije koje se često primjenjuju u rutinskoj kliničkoj skrbi uključuju povećanje doze antipsihotika koji se trenutačno primjenjuje (eskalacija doze, liječenje visokim dozama) i prelazak na drugi, novi antipsihotik.<sup>16</sup>

Osim djelotvornosti odabranog antipsihotika, važni parametri koje treba uzeti u obzir također su i profil učinka lijeka i bolesnikova suradljivost. Suradljivost u terapiji propisanim lijekovima ključna je za optimizaciju ishoda liječenja i od bolesnika zahtijeva znatnu predanost. Među psihijatrijskim bolesnicima suradljivost u liječenju često je slaba, a to može rezultirati lošim dugoročnim ishodima i na kraju neuspješnim liječenjem. Prema preporukama smjernica (NICE Clinical Guideline 82), koje daju prednost liječenju oralnim oblicima antipsihotika, važno je uzeti u obzir da se teško gutanje konvencionalnih tableta i kapsula javlja kao dodatan faktor u nepridržavanju uzimanja lijekova i potiče razvoj alternativnih strategija davanja lijeka, kao što su orodisperzibilne tablete (ODT). Orodisperzibilne tablete povezuju se s poboljšanim pridržavanjem uzimanja lijekova u usporedbi s tradicionalnim formulacijama tableta.<sup>17</sup>

Zanimljivo je da u kontekstu akutne psihijatrijske hospitalizacije pilotni podaci pokazuju značajnu korelaciju predviđanja kontrole simptoma i metaboličkog rizika s izborom antipsihotika, ali psihijatri uključeni u ispitivanje bili su voljni pretpostaviti relativne stupnjeve metaboličkog rizika u korist učinkovite kontrole simptoma.<sup>18</sup>

## Ispitivanja Krkinih antipsihotika

Četiri klinička ispitivanja provedena su na trima od pet Krkinih atipičnih antipsihotika. Prvo, na risperidonu, provedeno je 2006., drugo na kvetiapinu počelo je 2008., a završilo 2009., a treće i četvrto ispitivanje provedeni su na olanzapinu između 2011. i 2012. g.

Uključeni su rezultati iz svih četiriju ispitivanja; rezultati iz dvaju od njih objavljeni su kao članci u nezavisnim medicinskim časopisima.<sup>19–22</sup>

Sva su ispitivanja bila postregistracijska, neinterventna ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti, a uključivala su bolesnike sa shizofrenijom ili bipolarnom manijom, osim u ispitivanju ESOLAS, u koje su bili uključeni samo bolesnici s dijagnozom shizofrenije (prema ICD 10). U ispitivanje Krkinih orodisperzibilnih tableta risperidona (ODT) također su bili uključeni oboljeli od demencije s poremećajima u ponašanju. Ukupan broj bolesnika uključenih u statističku analizu bio je 809 (58,2% žene).

Većina ispitivača koji su sudjelovali u tim ispitivanjima bili su psihijatri (u nekim su ispitivanjima također sudjelovali neurolozi i liječnici opće prakse).

Otvoreno, neinterventno, postregistracijsko ispitivanje Krkinih orodisperzibilnih tableta risperidona trajalo je 1 mjesec. Ispitivanje je uključivalo nove bolesnike obaju spolova, starije od 15 godina. U liječenje je bilo uključeno 487 bolesnika, od čega su 280 (57%) bile žene. Prosječna dob bolesnika bila je 63,2 godine. Najveća skupina bolesnika (214 bolesnika, 44%) imala je dijagnozu smetnji ponašanja (bolesnici s demencijom), a nakon toga slijedila je shizofrenija (123 bolesnika, 25%) i druge psihoze (120 bolesnika, 25%). Stanje bolesnika praćeno je prilikom dvaju posjeta: na početku liječenja i nakon 1 mjeseca liječenja. Dnevna doza povećana je u skladu s potrebom u tijeku liječenja. Liječenje je počelo prosječnom dozom od 1,6 mg, a nakon 1 mjeseca prosječna doza povećana je na 2,0 mg.

Otvoreno, neinterventno, postregistracijsko ispitivanje Krkina kvetiapina trajalo je 8 tjedana. Svaki bolesnik obavio je tri posjeta – prvi pregled i dva kontrolna pregleda (nakon 4 i 8 tjedana). U ispiti-

vanje je bilo uključeno ukupno 120 bolesnika, a od toga su 53% bile žene. Krkin kvetiapin propisan je za liječenje shizofrenije (62% bolesnika) i bipolarnog poremećaja (38% bolesnika). Prosječna doza prilikom prvog pregleda bila je 268,5 mg/dan i 427,9 mg/dan prilikom posljednjeg posjeta. Prosječna dob bolesnika uključenih u ispitivanje bila je  $48,7 \pm 14,7$  godina. Na početku ispitivanja 22 bolesnika (18%) nisu prethodno dobivala terapiju, a 98 bolesnika (82%) prethodno je bilo liječeno antipsihoticima.

Otvoreno, neinterventno, postregistracijsko ispitivanje Krkina olanzapina u liječenju shizofrenije ili bipolarnog poremećaja u obliku tableta i u obliku orodisperzibilnih tableta provedeno je na 163 bolesnika. Svaki bolesnik obavio je tri posjeta u 2 mjeseca (prvi pregled te posjeti nakon 4 i 8 tjedana), a 53% bolesnika bile su žene. Krkin olanzapin propisan je za liječenje shizofrenije (72% bolesnika) i bipolarne manije (28% bolesnika). Prosječna doza bila je 11,0 mg/dan prilikom prvog posjeta i 12,7 mg/dan prilikom posljednjeg posjeta. Prosječna dob bolesnika uključenih u ispitivanje bila je  $47,9 \pm 13,7$  godina. Trideset bolesnika (18,4%) na početku ispitivanja nije dobivalo prethodnu terapiju antipsihoticima, a 133 bolesnika (81,6%) prethodno su liječena antipsihoticima.

Multicentralno otvoreno ispitivanje ESOLAS s Krkinim olanzapinom u liječenju shizofrenije uključivalo je 99 bolesnika obaju spolova. Sedmero bolesnika isključeno je iz statističke analize zbog manjka surađivanja, kao i zbog prisutnosti drugih antipsihotika koji su zadovoljavali kriterije za neuključenje. Populacija uključena u statističku analizu sastojala se od 92 bolesnika (62% žene). U ispitivanje su bili uključeni ili novodijagnosticirani bolesnici s prvom epizodom bolesti ili bolesnici s relapsima. Svaki bolesnik obavio je 4 posjeta tijekom 8 tjedana – najprije početni pregled i tri kontrolna pregleda (nakon 2, 4 i 8 tjedana). Prosječna dob svih bolesnika bila je  $40,9 \pm 12,4$  godina. Svi su bolesnici liječeni olanzapinom u fleksibilnim dozama, uz prosječnu dozu od 13,54 mg dnevno tijekom 8 tjedana.

Djelotvornost i sigurnost antipsihotika procjenjivane su na različitim psihijatrijskim skalama za procjenu simptoma i opservacijom te procjenom ozbiljnosti nuspojava.

U svim četirima Krkinim ispitivanjima skala ozbiljnosti kliničkoga globalnog dojma (engl. *Clinical Global Impression Scale of Severity*, CGI-S) upotrebljavana je za ocjenu ozbiljnosti bolesti u točkama ocjenjivanja. Poboljšanje u postotku bolesnika u kojih je uočeno znatno, srednje ili neznatno poboljšanje kliničkog stanja, ocijenjeno je prema skali poboljšanja kliničkoga globalnog dojma (engl. *Clinical Global Impression Scale of Improvement*, CGI-I) u ispitivanju orodisperzibilnih tableta Krkina risperidona i oba ispitivanja Krkina olanzapina. CGI-S se ocjenjuje skalom od 7 bodova. Ozbiljnost bolesti odgovara rasponu odgovora od 1 (normalno) do 7 (iznimno bolesni bolesnici). CGI-S procjena napravljena je na samom početku i tijekom ispitivanja. CGI-I se ocjenjuje skalom od 7 bodova. Razina poboljšanja odgovara rasponu od 1 (jako poboljšano) do 7 (puno gore). CGI-I se kontrolira prilikom svakog kontrolnog posjeta.

Liječnici su proveli dodatnu globalnu procjenu psihološkog statusa bolesnika u ispitivanju ESOLAS (ozbiljnost i poboljšanje), u točkama procjene pomoću skale za ocjenu pozitivnog i negativnog sindroma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS). Također je ocijenjena inducirana akatizija pomoću Barnesove ocjenske skale za akatiziju (engl. *Barnes's Akathisia Rating Scale*, BARS) u ispitivanju ESOLAS.

Ispitivanje Krkinih orodisperzibilnih tableta risperidona ocjenjivalo je zadovoljstvo orodisperzibilnim oblikom tableta na dvjema razinama. Na prvoj su razini bolesnici ispitani o zadovoljstvu liječenjem s obzirom na prethodno liječenje, a na drugoj koliko bi njih odabralo orodisperzibilne tablete umjesto običnih tableta. U ispitivanju ESOLAS također je mjerena učestalost primjene orodisperzibilnih tableta.

Sigurnost lijeka mjerena je i evaluirana u svim ispitivanjima na temelju učestalosti, tipa i ozbiljnosti nuspojava.

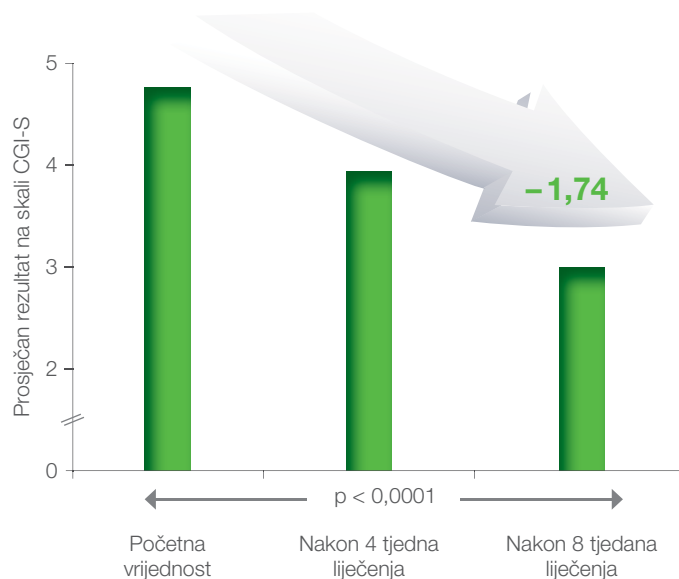
## Rezultati

U ispitivanjima s Krkinim antipsihoticima istraživane su djelotvornost i sigurnost terapije shizofrenije i u nekim slučajevima bipolarnog poremećaja. U ispitivanju ESOLAS dodatno je promatrano poboljšanje simptoma shizofrenije, kao što su hostilnost, anksioznost i depresija. To ispitivanje također je mjerilo subjektivne stavke, poput razine bolesnikova nemira, pomoću skale BARS kao najviše upotrebljavane ocjenske skale za akatiziju. Zadovoljstvo i postotak primjene orodisperzibilnih tableta također su istraživani tijekom ispitivanja ESOLAS i Zolrix.

### *Djelotvornost – CGI evaluacija*

U svim ispitivanjima djelotvornost je ocjenjivana na temelju postotka bolesnika čije se stanje poboljšalo tijekom liječenja prema skali CGI. CGI-S ocjena napravljena je na samom početku i tijekom ispitivanja, a CGI-I je praćen prilikom svakog kontrolnog posjeta. U ispitivanju s Krkinim orodisperzibilnim tabletama risperidona, poboljšanje (znatno, srednje, neznatno) kliničkog stanja uočeno je kod 77% bolesnika.

Ozbiljnost simptoma na početku ispitivanja Krkina kvetiapina ocijenjena je srednjim rezultatom skale CGI-S 4,74. Nakon trećeg posjeta, srednji CGI-S rezultat znatno se poboljšao na 3 ( $p < 0,0001$ ). Apsolutno poboljšanje izraženo bodovima CGI-S stoga je bilo 1,74 (relativno smanjenje bilo je 35,3%) (slika 1). Na početku ispitivanja 60% bolesnika ocijenjeno je kao barem izrazito bolesno, ali na kraju ispitivanja samo je 3% bolesnika još uvijek bilo izrazito bolesno, dok su drugi bolesnici ocijenjeni kao umjereno, blago, granično bolesni ili čak bez simptoma.

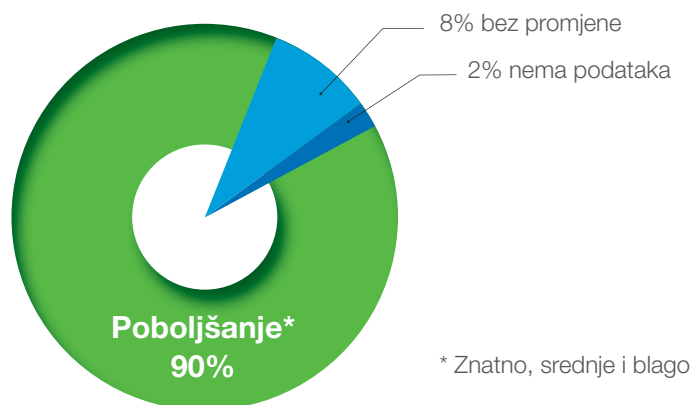


Slika 1. Ozbiljnost simptoma tijekom ispitivanja Krkina kvetiapina

Vrednovanje ukupne kliničke djelotvornosti Krkina kvetiapina (pomoću skale CGI-I) pokazuje da se u 90% bolesnika stanje poboljšalo na kraju ispitivanja: u 34% bolesnika uočeno je znatno poboljšanje, u 39% bolesnika uočeno je srednje poboljšanje, u 17% bolesnika uočeno je blago poboljšanje, dok u 8% bolesnika nije uočeno poboljšanje. Za 2% bolesnika nije bilo podataka o evaluaciji kliničke djelotvornosti (slika 2).

U ispitivanju Krkina olanzapina (ispitivanje ESOLAS), ozbiljnost bolesti (srednji rezultat CGI-S) promijenila se od  $4,93 \pm 0,82$  (asimptotski 95-postotni interval pouzdanosti (ACI): 4,77; 5,1) na početku u  $3,21 \pm 0,70$  (ACI: 3,07; 3,36) nakon 8 tjedana liječenja. U ispitivanju Zolrix srednji rezultat CGI-S promijenio se od  $4,58 \pm 1,07$  (ACI: 4,41; 4,75) na početku u  $2,9 \pm 1,11$  (ACI: 2,73; 3,07).





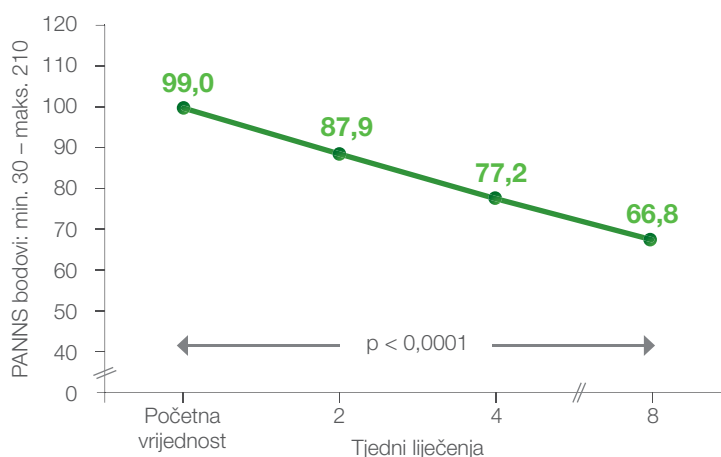
Slika 2. CGI-I skala za Krkin kvetiapin prilikom posljednjeg posjeta

U ispitivanju ESOLAS vrednovanje kliničke djelotvornosti u bolesnika uključenih u istraživanje do četvrtog posjeta pokazuje da se u 96,7% bolesnika stanje popravilo (CGI-I) na kraju ispitivanja, u 15,2% bolesnika uočeno je iznimno poboljšanje, u 72,8% bolesnika uočeno je veliko poboljšanje, dok je u 8,7% bolesnika uočeno minimalno poboljšanje.

Rezultati ispitivanja Zolrix pokazuju da je poboljšanje prema skali CGI-I u bolesnika uključenih u ispitivanje bilo 91% do posljednjeg posjeta: u 40% bolesnika uočeno je iznimno poboljšanje, u 45% bolesnika uočeno je veliko poboljšanje, a u 6% bolesnika uočeno je minimalno poboljšanje. U 9% bolesnika nije zapaženo poboljšanje, ali također nije bilo ni bolesnika čije se stanje pogoršalo na kraju ispitivanja.

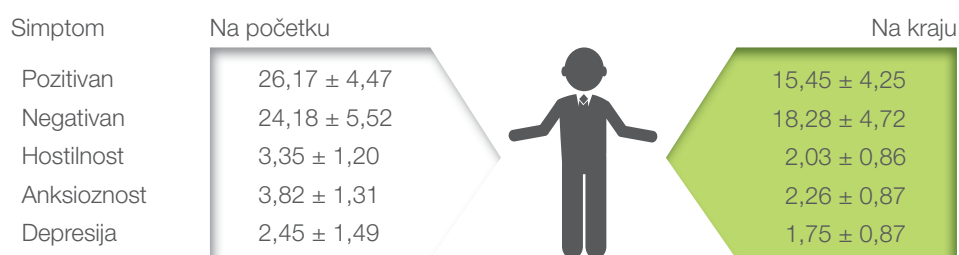
### ***Djelotvornost – PANSS evaluacija***

U ispitivanju ESOLAS, PANSS procjena napravljena je na samom početku i tijekom ispitivanja. Srednja vrijednost rezultata PANSS bila je  $98,99 \pm 18,93$  (ACI: 95,12; 102,86) na početku ispitivanja. Nakon 8 tjedana liječenja (na kraju ispitivanja) srednja vrijednost PANSS poboljšala se na  $66,81 \pm 15,36$  (ACI: 63,62; 70). Apsolutno poboljšanje izraženo PANSS bodovima stoga je bilo  $32,27 \pm 13,04$  (ACI: 34,98; 29,56), a relativno smanjenje bilo je  $32,3 \pm 9,95\%$  (ACI: 34,3%; 30,2%) (slika 3).



Slika 3. PANSS u tijeku ispitivanja ESOLAS: prosječne vrijednosti

Također je mjereno ublažavanje ozbiljnosti pojedinačnih simptoma (tablica 1).



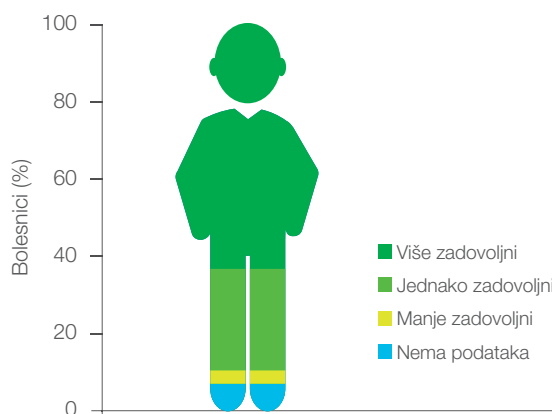
Tablica 1. Ublažavanje simptoma shizofrenije tijekom 8 tjedana (od početka do kraja ispitivanja ESOLAS)

### **BARS – Barnesova ocjenska skala za akatiziju**

Procjena BARS napravljena je nakon 2, 4 i 8 tjedana. Ozbiljnost simptoma na početku ispitivanja procijenjena je srednjom vrijednošću rezultata BARS od  $1,12 \pm 1,89$  (ACI: 0,69; 1,54). Nakon 8 tjedana srednja vrijednost rezultata BARS poboljšala se na  $0,54 \pm 1,26$  (ACI: 0,25; 0,83).

### **Zadovoljstvo orodisperzibilnim tabletama**

Devedeset posto bolesnika bilo je zadovoljno liječenjem Krkinim orodisperzibilnim tabletama risperidona; 61% bolesnika radije bi odabralo Krkine orodisperzibilne tablete risperidona nego obične tablete (slika 4).



Slika 4. Zadovoljstvo bolesnika liječenjem s obzirom na prethodno liječenje

Najčešći razlozi zbog kojih bolesnici odabiru Krkine orodisperzibilne tablete risperidona bili su lako gutanje lijeka, jednostavna primjena lijeka, mogućnost uzimanja lijeka bilo gdje i bilo kada, veća utjeha u saznanju da je uzimanje lijeka manje očito i poboljšana sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

U ispitivanju ESOLAS najčešće primjenjivana formulacija, koja je bila slobodan izbor (s gledišta ispitaivača), bile su orodisperzibilne tablete (ODT). Na kraju ispitivanja, 81,5% bolesnika liječeno je orodisperzibilnim tabletama, a samo 8,7% bolesnika konvencionalnim tabletama (za 9,8% bolesnika nije bilo dostupnih podataka).

### **Sigurnost**

U ispitivanju Krkinih orodisperzibilnih tableta risperidona nuspojave su se javile kod 11,9% bolesnika, većina ih je bila blaga do umjerena (10%), a manifestirale su se kao: umor, uznemirenost, slabost, sedacija, povraćanje, zatvor, mučnina.

Krkinge tablete kvetiapina većina bolesnika jako je dobro podnosila. Zabilježena je ukupno 21 nuspojava prilikom obaju kontrolnih posjeta u 37 bolesnika (30,8%) (slika 5). Tri najčešće nuspojave bile su somnolencija (10,8%), sedacija (4,2%) i omaglica (4,2%). Samo jedan bolesnik (0,8%) povukao se iz liječenja zbog nuspojave.



Slika 5. Postotak nuspojava u bolesnika liječenih Krkingim kvetiapinom

U ispitivanju ESOLAS bolesnici su jako dobro podnosili olanzapin, budući da 87% bolesnika u svim razdobljima i tri četvrtine bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju Krkinga olanzapina nije imalo nuspojave. Tijekom praćenja ispitivanja ESOLAS, nuspojave su se javile kod 13% bolesnika. Incidencija nuspojave pojavila se nakon 2 tjedna liječenja u 10,9%, nakon 4 tjedna u 9,8% i nakon 8 tjedana u 5,4% bolesnika. Najčešće nuspojave bile su somnolencija (7,6%) i glavobolja (3,3%). U ispitivanju Krkinga olanzapina pojavilo se 14 različitih nuspojava u 23,4% bolesnika. Najčešće nuspojave bile su somnolencija, povećan apetit, sedacija i dobivanje na težini.

## Rasprava

Iako su antipsihotici osnovna komponenta u liječenju bolesnika sa shizofrenijom,<sup>23</sup> većina atipičnih antipsihotika indicirana je također za liječenje bipolarnе manije u opsegu bipolarnog poremećaja<sup>24-26</sup> i u slučaju kvetiapina također za liječenje bipolarnе depresije.<sup>25</sup> Unatoč činjenici da je većina antipsihotika formalno evaluirana samo za liječenje shizofreniformnog poremećaja, shizofrenije, manije i shizoafektivnog poremećaja (defimirani kao »klasične indikacije«), antipsihotici su u širokoj primjeni za liječenje širokog raspona simptoma i poremećaja.<sup>27</sup> Pitanje s kojim se liječnici susreću prilikom odabira najbolje opcije liječenja jest kako odabrati najprikladniji antipsihotik za liječenje pojedinca.

Ako slijedimo smjernice i algoritme, oni doista uvjerljivo upućuju na to da također treba uzeti u obzir ravnotežu između djelotvornosti i nuspojave u fazi održavanja (APA 2004.; IPAP, 2004.; Leucht i sur., 2011.; Taylor i sur., 2009.; TMAP 2008.; WFSBP 2006.). Čak i u akutnoj fazi, čini se da djelotvornost i smanjene nuspojave utječu na rezultate liječenja.<sup>19-21</sup> Osim djelotvornosti, napor da se minimiziraju nuspojave antipsihotika vjerojatno dovodi do bolje adherencije za lijek u bolesnika sa shizofrenijom.<sup>28</sup>

Iako su naša ispitivanja procijenila ublažavanje simptoma pomoću različitih evaluacijskih skala (za djelotvornost je većina upotrebljavala skale CGI i PANSS), čini se razumno izvršiti usporedbu u nekim aspektima djelotvornosti, a osobito među nuspojavama.

Kvetiapin je atipičan antipsihotik s dokazanom djelotvornošću kod shizofrenije u svim domenama.<sup>29</sup> Prema Devu i Raniwalli (2000.), kvetiapin djelotvorno liječi i pozitivne i negativne simptome shizofrenije.<sup>30</sup> Rezultati ispitivanja Mullen i sur. (2001.) pokazuju da je kvetiapin jednako djelotvoran kao i risperidon za liječenje psihotičnih simptoma, ali je djelotvorniji za simptome depresije.<sup>31</sup> Nalazi ispitivanja Krkina kvetiapina, u kojima je izmjereno poboljšanje prema skali CGI-S, pokazuju da se kod velike većine bolesnika uključenih u istraživanje (90% bolesnika) stanje popravilo na kraju ispitivanja. U prosjeku, CGI-S rezultat znatno se smanjio, što dokazuje djelotvornost Krkina kvetiapina u liječenju simptoma shizofrenije, kao i bipolarnog poremećaja.

Također je potvrđeno da je Krkin risperidon u preporučenim dozama djelotvoran lijek za liječenje shizofrenije, bipolarnu maniju i poremećaja ponašanja u bolesnika s demencijom. To je dokazano poboljšanjem kliničkih stanja u 77% bolesnika. Prema DeVaneu i Mintzeru, baza podataka literature podržava primjenu risperidona u liječenju mnogih psihijatrijskih poremećaja koji se javljaju u starijih bolesnika i koji se često vide kod dugoročne skrbi. U niskim preporučenim dozama, risperidon je poboljšao rezultate simptoma u bolesnika sa shizofrenijom i drugim psihotičnim poremećajima.<sup>32</sup>

Za oba ispitivanja (ESOLAS i Zolrix), podaci postavljeni u stvarnu kliničku okolinu pokazuju da je olanzapin učinkovita terapijska opcija za bolesnike sa shizofrenijom i bipolarnom manijom ili s prvom ili s ponovljenom epizodom. Rezultati ispitivanja ESOLAS također su potvrdili djelotvornost Krkina olanzapina u liječenju pozitivnih i negativnih simptoma, hostilnosti, anksioznosti i depresije. Prethodni nalazi (iz prijašnjih ispitivanja), koji su se fokusirali na djelotvornost olanzapina općenito i na pojedinačne stavke, u skladu su s rezultatima ispitivanja Krkina olanzapina.<sup>33-35</sup>

Rezultati Krkinih ispitivanja također pokazuju da je stopa prekida liječenja zbog nesuradljivosti bila jako niska (u ispitivanju ESOLAS samo dvoje bolesnika bilo je nesuradljivo). Slično prethodno istraživanje dokazalo je da nastavak ili prekid antipsihotičnog liječenja ovisi primarno o djelotvornosti lijeka.<sup>36, 37</sup> Ispitivanja na Krkinu olanzapinu (ESOLAS i Zolrix) potvrdila su da je Krkin olanzapin u obliku tableta i orodisperzibilnih tableta djelotvoran antipsihotik prikladan za liječenje bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem. Liječenje olanzapinom povezuje se s boljim izgledom za postizanje remisije nego liječenje drugim antipsihoticima.<sup>38</sup>

S druge strane, čini se da orodisperzibilne tablete možda imaju dodatne prednosti adherencije pred standardnim tabletama.<sup>39</sup> Orodisperzibilne tablete mogu imati i neke druge prednosti u kliničkoj upotrebi olanzapina: brzi učinci na akutnu agitaciju, lako raspadanje, nema potrebe za dodatnim tekućinama itd.<sup>40</sup> Primjena olanzapina u obliku orodisperzibilnih tableta u usporedbi sa standardnim tabletama dodatno poboljšava adherenciju bolesnika;<sup>38</sup> ako su bolesnici suradljivi, djelotvornost terapije bit će veća, što će rezultirati smanjenjem troškova liječenja.<sup>41</sup> Ispitivanje orodisperzibilnih tableta Krkina risperidona potvrdilo je veliko prihvaćanje od strane bolesnika. Lijek se rastvara *in vitro* za otprilike 10 sekundi, što je zadovoljilo (u usporedbi s prethodnim lijekom) 90% bolesnika uključenih u ispitivanje. I u slučaju ispitivanja ESOLAS, većina bolesnika bila je liječena orodisperzibilnim tabletama (81,5%). To je također potvrdilo prihvatljivost orodisperzibilnog oblika tableta s gledišta liječnika.

Sigurnost u kontekstu nuspojava razmatrala se u svim Krkinim ispitivanjima. Krkine tablete kvetiapina jako su dobro podnosili svi bolesnici. Nuspojave su zabilježene u manje od jedne trećine bolesnika (prilikom obaju kontrolnih posjeta), a među trima najčešćim nuspojavama nije bilo ekstrapiramidalnih simptoma ili simptoma koji bi se mogli povezati s povećanjem prolaktina. Ti rezultati podupiru prethodne spoznaje da je kvetiapin povezan s incidencijom ekstrapiramidalnih simptoma, ne većom nego kod placeba, preko cijelog raspona doza i osim toga ne uzrokuje trajnu hiperprolaktinemiju. Kvetiapin se povezuje s visokim razinama prihvatljivosti kod bolesnika i zadovoljstvom, što može biti rezultat njegove kombinacije djelotvornosti i relativno benignog profila nuspojava. Lijek je dobro podnošljiv i ima nisku sklonost uzrokovanju nuspojava i tijekom akutnog i dugoroč-

nog liječenja u odraslim populacijama. Profil nuspojava kvetiapina daje prednosti lijeku za populacije bolesnika koje su podložne nuspojavama lijekova. I doista, preliminarni podaci pokazuju da kvetiapin vrlo dobro podnose starije osobe.<sup>31</sup>

Dobivanje na težini i komorbidni metabolički problemi smatraju se velikim problemima povezanim s drugom generacijom antipsihotika. Općenito, za olanzapin i klopazapin zaključeno je da su povezani s najvišim rizikom od klinički značajnog dobivanja na težini, nakon čega slijede kvetiapin, risperidon i sertindol. Zanimljivo je primijetiti da neka ispitivanja pokazuju da primjena orodisperzibilnih tableta ili prelazak s običnih tableta na orodisperzibilne ima povoljan utjecaj s obzirom na retenciju prilikom dobivanja na težini.<sup>42–44</sup>

Podnošljivost i sigurnost Krkinih orodisperzibilnih tableta risperidona potvrđene su niskim postotkom nuspojava i vrlo niskim postotkom ozbiljnih nuspojava.

Konačno, može se zaključiti da kvetiapin, risperidon i olanzapin imaju sličnu djelotvornost kod shizofrenije, ali postoje razlike specifične za pojedini lijek za neke nuspojave koje razlikuju te lijekove.<sup>35</sup> Primjena tipičnih lijekova za djelovanje na cijeli raspon psihotičnih simptoma s minimalnim nuspojavama trebala bi osigurati poboljšanu funkcionalnost i poboljšanu kvalitetu života bolesnika sa shizofrenijom: oboje se može smatrati pozitivnim osnaženjem za dugoročnu suradljivost.<sup>45</sup>

## Zaključci

Krkina ispitivanja s orodisperzibilnim tabletama risperidona, olanzapina i tabletama kvetiapina potvrdila su rezultate mnogih prethodnih ispitivanja koja se odnose na djelotvornost i sigurnost risperidona, kvetiapina i olanzapina u kliničkoj praksi. Štoviše, Krkine atipične antipsihotike prepoznaju i vjeruju im jednako i bolesnici i liječnici, što dokazuje razina povjerenja i zadovoljstva liječenjem. Također izgleda da orodisperzibilni oblik može imati dodatne prednosti adherencije pred običnim tabletama. Stoga se može zaključiti da su Krkine orodisperzibilne tablete risperidona, kvetiapina i olanzapina djelotvorne i sigurne terapijske opcije za bolesnike koji trebaju antipsihotično liječenje.

## Literatura

- <sup>1</sup> Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (updated edition). National Clinical Guideline Number 82. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010.
- <sup>2</sup> Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications (second edition). Cambridge University Press, 2000.
- <sup>3</sup> GlobalData, PharmaPoint. Schizophrenia – global drug forecast and market analysis to 2022. February 2014.
- <sup>4</sup> Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1738–49.
- <sup>5</sup> Yatham LN on behalf of the BEAM panel. Clinical overview 1. Introducing bipolar disorder (module 1).
- <sup>6</sup> Kasper S on behalf of the BEAM panel. Clinical overview 2. Recognizing bipolar disorder (module 2).
- <sup>7</sup> National Institute of Mental Health [Internet]; [cited 2014 Apr 15]. Available at: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/the-numbers-count-mental-disorders-in-america/index.shtml#Bipolar>
- <sup>8</sup> American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (suppl 4): 1–63.
- <sup>9</sup> ePharma Market, CEGEDIM, IMS, INTELLIX, MEDICUBE, PHARMSTANDART, PharmaZOOM, 2013. Krka's TM 21. (TM – traditional markets – markets of Central, Eastern and South Eastern Europe)
- <sup>10</sup> Kennedy A, Jain S, Vinogradov S. Atypical antipsychotics for schizophrenia: their collective role and comparative profiles. *Formulary* 2001; 36: 500–17.
- <sup>11</sup> Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; 16: 23–45.
- <sup>12</sup> Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (suppl 1): 9–26.
- <sup>13</sup> Schillevoort I, de Boer A, Herings RM et al. Risk of extrapyramidal syndromes with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1517–22.
- <sup>14</sup> Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35: 51–68.

- <sup>15</sup> NICE clinical guideline 38. Bipolar disorder – The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, July 2006.
- <sup>16</sup> Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health* 2014.
- <sup>17</sup> Navarro V. Improving medication compliance in patients with depression: use of orodispersible tablets. *Adv Ther* (2010) 27 (11).
- <sup>18</sup> Cambell EC et al. A pilot study of antipsychotic prescribing decisions for acutely-ill hospitalized patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011. 15; 35 (1): 246–51.
- <sup>19</sup> Barbič-Žagar B, Ristovski A, Dular Meglič T. Evaluation of efficacy and acceptability of orodispersible risperidone in patients with schizophrenia, bipolar mania and behavioural disturbances in dementia patients. *Med Razgl* 2008; 47: 309–12.
- <sup>20</sup> Bon J, Barbič-Žagar B, Bevec M. Post-authorisation safety and efficacy study of olanzapine (Zolrix) in the treatment of schizophrenia and bipolar mania. *Med Razgl* 2011; 50: 97–9.
- <sup>21</sup> Final report. Efficacy and safety of Zalasta/Zolrix (olanzapine) in the treatment of schizophrenia (ESOLAS). Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia. 2013.
- <sup>22</sup> Final report. Post-authorization safety and efficacy study of quetiapine (Kventiax) in the treatment of schizophrenia and bipolar mania. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia. 2008.
- <sup>23</sup> Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2005 Nov; 50 (13 Suppl 1): 7S–57S. [cited 2011 Jan 13]. Available at: [https://www1.cpa-pc.org/Publications/Clinical\\_Guidelines/schizophrenia/november2005/cjp-cpg-suppl1-05\\_full\\_spread.pdf](https://www1.cpa-pc.org/Publications/Clinical_Guidelines/schizophrenia/november2005/cjp-cpg-suppl1-05_full_spread.pdf)
- <sup>24</sup> SmPC Torendo
- <sup>25</sup> SmPC Kventiax
- <sup>26</sup> SmPC Zalasta/Zolrix
- <sup>27</sup> Weiss E et al. Off-label use of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (6): 695–8.
- <sup>28</sup> Velligan DI. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 Suppl 4: 1–46; quiz 47–8.
- <sup>29</sup> Sharma T. Quetiapine – efficacy in different domains. *European Neuropsychopharmacol* 2001; 11 Suppl 4: S385–90.
- <sup>30</sup> Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: A review of its safety in the management of schizophrenia. *Drug Saf* 2000, 23 (4): 295–307.
- <sup>31</sup> Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 2001; 23 (11): 1839–54.
- <sup>32</sup> DeVane CL, Mintzer J. Risperidone in the management of psychiatric and neurodegenerative disease in the elderly: an update. *Psychopharmacology Bulletin* 2003; 37 (4): 116–32.
- <sup>33</sup> McIntyre RS et al. The antidepressant effects of risperidone and olanzapine in bipolar disorder. *Can J Clin Pharmacol* 2004; 11 (2): e218–26.
- <sup>34</sup> Pinkhas Sirota P et al. Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2006; 21: 227–34.
- <sup>35</sup> Sacchetti E et al. A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: The QUERISOLA trial. *Schizophrenia Research* 2008; 98: 55–65.
- <sup>36</sup> Liu-Seifert H, Adams DH, Kinon BJ. Discontinuation of treatment of schizophrenia patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four antipsychotic drugs. *BMC Med* 2005; 3: 21.
- <sup>37</sup> Lieberman AJ. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia (CATIE). *N Engl J Med* 353; 12.
- <sup>38</sup> Haro JM et al. Three-year results from the schizophrenia outpatient health outcomes study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26 (6): 571–8.
- <sup>39</sup> Bitter I, Treuer T, Dilbaz N et al. Patients' preference for olanzapine orodispersible tablet compared with conventional tablet in a multinational, randomized, crossover study. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 895–903.
- <sup>40</sup> Montgomery W, Trever T, Karagianis J et al. Orally disintegrated olanzapine review: effectiveness, patient preference, adherence, and other properties. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 109–25.
- <sup>41</sup> Kokoszka A, Barbič-Žagar B, Brus S, Dular-Meglič T. Orally disintegrating tablets: advantages and disadvantages. *Psychiatric News* 2010; 13 (2).
- <sup>42</sup> Liu-Seifert H, Osuntokun OO, Feldman PD. Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2012; 53 (1): 107–15.
- <sup>43</sup> Novick D, Ascher-Svanum H, Haro JM, Bertsch J, Takahashi M. Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study: twelve-month findings. *Pragmatic and Observational Research* 2012; 3: 27–40.
- <sup>44</sup> Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9657): 31–41.
- <sup>45</sup> Kasper S. Optimization of long-term treatment in schizophrenia: Treating the true spectrum of symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16 Suppl 3: 135–41.

## Autori

Matevž Bevec, BScPhysics  
Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

Tina Dular Meglič, BScMicrobiol, MSc  
Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

## **Krka u medicini i farmaciji**

### **Izdavač:**

Krka, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto, Slovenija

### **Glavni urednik:**

Breda Barbič-Žagar

**Bevec M, Dular Meglič T. Review of clinical studies with Krka's antipsychotics in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 124–134.**

Sažetak dostupan na: <http://cobiss6.izum.si/scripts/cobiss?command=DISPLAY&base=99999&rid=3767153&fmt=11&lani=si>

ISSN 0351-6040

*Krkini lijekovi stavljaju se na tržište u različitim zemljama pod različitim zaštićenim imenima.*

*Neki proizvodi nisu dostupni u svim zemljama zbog važeće patentne zaštite.*

*Za detaljne informacije o proizvodu, molimo pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka koje možete dobiti od stručnih suradnika KRKA-FARME d.o.o.*

**Krka**  
*u* medicini  
*i* farmaciji

