

# Mogućnost promjene načina izdavanja sildenafilia iz receptnog u bezreceptni

---

**Borozan, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:882107>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-21**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**MATEA BOROZAN**

**MOGUĆNOST PROMJENE NAČINA IZDAVANJA SILDENAFILA**  
**IZ RECEPTNOG U BEZRECEPTNI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2019./2020.**

**Mentor: prof. dr. sc. Siniša Tomić**

**Split, listopad 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**MATEA BOROZAN**

**MOGUĆNOST PROMJENE NAČINA IZDAVANJA SILDENAFILA**  
**IZ RECEPTNOG U BEZRECEPTNI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2019./2020.**

**Mentor: prof. dr. sc. Siniša Tomić**

**Split, listopad 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:** Farmaceutsko zakonodavstvo

**Tema rada** je prihvaćena na 64. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 28. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 26. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Siniša Tomić

**Pomoć pri izradi:** dr. sc. Doris Rušić, mag. pharm., Željana Margan Koletić, mag. pharm.

## MOGUĆNOST PROMJENE NAČINA IZDAVANJA SILDENAFILA IZ RECEPTNOG U BEZRECEPTNI

Matea Borozan

**Sažetak: Cilj istraživanja:** U ovom istraživanju je napravljena analiza sumnji na nuspojave vezane uz lijekove s djelatnom tvari sildenafilil koje su zaprimljene u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u vremenskom razdoblju od 21. ožujka 2009. do 20. travnja 2020. godine.

**Materijal i metode:** Od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zatraženi su podaci o zaprimljenim sumnjama na nuspojave za lijekove koji sadrže djelatnu tvar sildenafilil prijavljene u Hrvatskoj. Od dobivenih podataka su analizirani dob i spol pacijenta, struka prijavitelja nuspojave, ozbiljnost nuspojave i nuspojave navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima.

**Rezultati:** U promatranom vremenskom razdoblju prijavljeno je ukupno devetnaest sumnji na nuspojave, a od toga su petnaest slučajeva prijavile osobe muškog spola. Od ukupnog broja prijavi, devet (47,37%) je okarakterizirano kao ozbiljna nuspojava. Liječnici su prijavili 47,37%, farmaceuti 31,58%, pacijenti 15,79%, a ostali zdravstveni djelatnici 5,26 % sumnji na nuspojave. Većina pacijenata pripadaju dobnoj skupini od 30 do 70 godina (73,68%). Najviše sumnji na nuspojavu, prema MedDRA klasifikaciji, odnosilo se na skupinu poremećaja živčanog sustava (18,37%), srčane poremećaje (16,33%) te opće poremećaje i reakcije na mjestu primjene (14,29%).

**Zaključci:** Nuspojave najčešće prijavljuju liječnici za pacijente muškog spola, od čega je ozbiljnih 40%. Obzirom da je broj prijavi od 2009. godine samo devetnaest, trebalo bi potaknuti zdravstvene djelatnike i pacijente na češće prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova.

**Ključne riječi:** sildenafilil, nuspojave, reklasifikacija, HALMED

**Rad sadrži:** 58 stranica, 9 slika, 5 tablica, 42 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

### Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Joško Božić (predsjednik)

2. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin

3. prof. dr. sc. Maja Valić (zamjenski član)

**Datum obrane:** 27.10.2020.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u  
Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

### GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Course title:** Pharmaceutical legislation

**Thesis subject** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 64 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 28 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 26.

**Mentor:** Siniša Tomić, Ph.D., Full Professor

**Technical assistance:** Doris Rušić Ph.D, MPharm., Željana Margan Koletić MPharm

### THE POSSIBILITY OF CHANGING THE CLASSIFICATION OF SILDENAFIL FROM PRESCRIPTION TO OVER-THE-COUNTER

Matea Borozan

**Summary: Objective:** In this study an analysis was made of suspected drug-related side effects with the active substance sildenafil received at the Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) in the period from 21 March 2009 to 20 April 2020.

**Patients and Methods:** The Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) was requested to provide information on suspected side effects for medicine containing the active substance sildenafil reported in Croatia. From the obtained data, the age and sex of the patient, the profession of the reporters, the severity of the adverse reaction and the adverse reactions listed according to the MedDRA classification by organ systems were analyzed.

**Results:** In the observed time period, a total of nineteen suspected adverse reactions were reported, of which fifteen cases were reported by males. Of the total number of reports, nine (47.37 %) were characterized as serious side effects. Doctors reported 47.37%, pharmacists 31.58%, patients 15.79%, and other health professionals 5.26% of suspected side effects. Most patients belong to the age group of 30 to 70 years (73.68%). According to the MedDRA classification, the most suspected side effects were related to the group of nervous system disorders (18.37%), cardiac disorders (16.33%) and general disorders and reactions at the site of application (14.29%).

**Conclusion:** Side effects are mostly reported by doctors for male patients, of which 40% are serious. Given that the number of reports since 2009 is only nineteen, healthcare professionals and patients should be encouraged to report suspected adverse drug reactions more frequently.

**Key words:** sildenafil, adverse effects, reclassification, HALMED

**Thesis contains:** 58 pages, 9 pictures, 5 tables, 42 references

**Original in** Croatian

#### Defense committee:

1. Joško Božić, Ph.D. Associate professor
2. Ana Šešelja Perišin, Ph.D., Assistant Professor
3. Maja Valić, Ph.D., Full Professor

**Defense date:** October 27<sup>th</sup> 2020

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in  
Library of School of Medicine Split, Šoltanska 2.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Eretilna disfunkcija.....	2
1.1.1. Etiologija i patofiziologija ED-a.....	2
1.1.2. Prevalencija .....	6
1.1.3. Liječenje erektilne disfunkcije.....	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	18
2.1. Cilj istraživanja.....	19
2.2. Hipoteza.....	19
3. MATERIJAL I METODE .....	20
4. REZULTATI.....	22
4.1. Nuspojave .....	23
4.2. Indikacije sildenafilu u nuspojavama .....	23
4.3. Glavne karakteristike prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova .....	24
5. RASPRAVA .....	37
6. ZAKLJUČAK .....	40
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	42
8. SAŽETAK.....	46
9. SUMMARY .....	48
10. ŽIVOTOPIS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## **ZAHVALA**

*Najveće hvala mojoj obitelji na podršci i razumijevanju tokom studija.*

*Posebnu zahvalu uputila bih svom mentoru prof. dr. sc. Siniši Tomiću na ukazanom povjerenju, mentorstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Osobito zahvaljujem i dr. sc. Doris Rušić, mag. pharm., na svesrdnoj pomoći i usmjeravanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Također, zahvaljujem Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) na ustupljenim podacima bez kojih izrada ovog rada ne bi bila moguća.*

*Na koncu, hvala dragim prijateljima za sve prelijepo zajedničke trenutke provedene na Fakultetu i izvan njega.*

## **POPIS KRATICA**

ED - erektilna disfunkcija

SAD - Sjedinjene Američke Države

ICSR- Sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju

NO - dušikov oksid

SŽS - središnji živčani sustav

NED - neurogena erektilna disfunkcija

PDE5 - fosfodiesteraza tip 5

PDE - fosfodiesteraza

AUA - Američko urološko društvo

EAU - Europsko udruženje za urologiju

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

cGMP - ciklički gvanozin monofosfat

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

PAH - plućna arterijska hipertenzija

SmPC - sažetak opisa svojstava lijeka

RH - Republika Hrvatska

NAION - nearteritična anteriorna ishemijska optička neuropatija

SJS - Stevens-Johnsonov sindrom

TEN - toksična epidermalna nekroliza

UAE - Ujedinjeni Arapski Emirati

HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

MedDRA - Medicinski rječnik za regulatorne poslove



## **1. UVOD**

## **1.1. Eretilna disfunkcija**

Eretilna disfunkcija je nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije koja je dovoljna za zadovoljavajuće spolne performanse i utječe na značajan udio muškaraca. To je uobičajena muška spolna disfunkcija koja uključuje promjenu bilo koje od komponenata erektile reakcije kao što su hormonski, vaskularni i neurogeni faktori, životni stil i psihološki entiteti (1,2). Iako su se prethodno smatrale domenom mlađih generacija, nedavna velika kohortna ispitivanja u SAD-u su pokazala da su mnogi stariji muškarci i žene spolno aktivni, a 26–90% muškaraca i žena u dobi od 70–90 godina se bave nekim oblikom seksualnih aktivnosti. Studije su također pokazale da su najčešći seksualni problemi kod muškaraca poteškoće s erekcijom (43%). Nadalje, odrednice spolne aktivnosti kod muškaraca i žena brojne su i promjenjive, u rasponu od stava, zadovoljstva u vezi, bračnog stanja, tjelesnog i mentalnog zdravlja, zadovoljstva spavanjem i uzimanja alkohola, što zahtijeva holistički pristup liječenju (3).

### **1.1.1. Etiologija i patofiziologija ED-a**

Uobičajena erekcija penisa zahtijeva koordinaciju između psihološkog, endokrinog, krvožilnog i neurološkog sustava, a oštećenje ili abnormalnosti bilo kojeg od njih mogu dovesti do ED.

ED se klasificira na organsku, psihogenu ili miješanu organsku i psihogenu.

Organski uzroci mogu biti vaskularni, neurološki i hormonalni poremećaji, dok psihogeni nastaju zbog bilo kojih psiholoških čimbenika koji mogu utjecati na normalnu erektile funkciju. Otprilike 80% slučajeva ED organskog je podrijetla s vaskularnim bolestima među najčešćim uzrocima (4).

**Tablica 1.** Klasifikacija i uobičajeni uzroci erektilne disfunkcije (5)

<b>Kategorija erektilne disfunkcije</b>	<b>Uobičajeni poremećaji</b>	<b>Patofiziologija</b>
Neurološki	-Moždani udar -Alzheimerova bolest -Ozljeda kralježnične moždine -Radikalne operacije zdjelice -Dijabetička neuropatija -Ozljeda zdjelice	-Isprekidana neuronska inervacija -Nepokretanje oslobađanja NO
Psihološki	-Depresija -Psihološki stres -Anksioznost -Problemi u odnosima	-Gubitak libida -Aktiviranje simpatičkog živčanog sustava
Hormonski	-Nedostatak androgena -Hiperprolaktinemija -Dijabetes -Kronična upotreba opioida	-Neadekvatno oslobađanje NO -Morfološke promjene na penisu (atrofija)
Vaskularni (arterijski i kavernozi)	-Hipertenzija -Ateroskleroza -Hiperlipidemija -Šećerna bolest -Pretilost -Trauma / prijelom zdjelice -Upotreba duhana -Peyroniejeva bolest	-Oštećena veno-okluzija penisa -Neadekvatan arterijski dotok
Uzrokovani lijekovima	-Antihipertenzivi -Antiandrogeni -Antidepresivi -Zloupotreba alkohola	-Supresija središnjeg živčanog sustava -Smanjen libido -Alkoholna neuropatija -Žilna insuficijencija

Sistemske bolesti	-Starenje -Šećerna bolest -Kronično zatajenje bubrega -Generalizirana aterosklerotska bolest	-Neuronska i vaskularna disfunkcija
-------------------	---	-------------------------------------

Spolna funkcija progresivno opada kako muškarci stare. S godinama se latentno razdoblje između seksualne stimulacije i erekcije povećava, erekcije su manje turgidne, ejakulacija je manje snažna, volumen ejakulacije se smanjuje, a refraktno se razdoblje između erekcija produljuje. U većini slučajeva starenje je također povezano sa smanjenjem osjetljivosti penisa na taktilnu stimulaciju, smanjenjem koncentracije testosterona u serumu i povećanjem tonusa kavernoznih mišića (5).

Različita psihološka stanja poput depresije, stresa, anksioznosti, problema u odnosima, manjak spolnog uzbuđenja i shizofrenija mogu uzrokovati ili pogoršati ED. Smatra se da su mogući mehanizmi nastanka erekcije disbalans neurotransmitera u SŽS-u, pretjerana inhibicija kralješničkog središta za erekciju od strane mozga, neadekvatno oslobađanje dušikovog oksida i pretjerana aktivnost simpatikusa (6).

Neurogena erektilna disfunkcija (NED) tradicionalna je klasifikacija erektilne disfunkcije koja obuhvaća poremećaje koji narušavaju erekciju neurološkom disfunkcijom. Poremećaji koji ugrožavaju erekciju mogu djelovati centralno, periferno ili oboje. Sumnja se da je prevalencija neurogene ED između 10% i 19% svih uzroka ED (7).

Budući da je erekcija neurovaskularni događaj, bilo koja bolest ili poremećaj koji utječe na mozak, leđnu moždinu, kavernozni i pudendalni živac može izazvati disfunkciju (8).

Razumijevanje dinamike endokrinih promjena u muškarca važno je ne samo zbog uloge koju hormoni igraju u održavanju spolnih karakteristika i spolne aktivnosti, već i zbog dijagnoze i upravljanja endokrinim i metaboličkim bolestima (9).

Dijabetes melitus je endokrina bolest koja često uzrokuje erektilnu disfunkciju zbog popratnih vaskularnih i neuroloških komplikacija.

Važno je odrediti glukozu u krvi u početnoj procjeni muškarca s erektilnom disfunkcijom, kao i pokušati adekvatnu kontrolu razine glukoze u krvi kako bi se izbjeglo pogoršanje.

Hiperprolaktinemija uzrokuje poremećaje spolne sfere jer dovodi do smanjenja razine testosterona. U tim se slučajevima simptomi liječe ispravljanjem razine prolaktina.

Poremećaji hormona štitnjače (i hiper- i hipotiroidizam) povezani su s erektilnom disfunkcijom koja će popustiti kod polovice bolesnika s normalizacijom hormona štitnjače (10).

Iako je endokrinopatija rijedak uzrok ED, unutar te kategorije najčešći je hipogonadizam.

Većini se muškaraca s godinama smanjuje razina serumskog testosterona, ali te razine obično nisu dovoljno niske da izazovu ED (11).

Kada se govori o organskoj ED, uglavnom se misli na vaskularnu ED uzrokovanu hemodinamskim poremećajima, što je povezano s endotelnom disfunkcijom, arterijskom insuficijencijom i/ili veno-okluzivnom disfunkcijom (12). U prisutnosti oštećene relaksacije glatkih mišića kavernoznog tijela ili stenozе arterijskog dotoka, punjenje kavernoznog tijela je ugroženo. Bilo koja točka neuspjeha - kompromitirani arterijski dotok ili vensko curenje može rezultirati vaskulogenom ED (13).

Određeni problemi povezani s primjenom različitih lijekova mogu stvarno ili potencijalno ometati željene zdravstvene ishode (4). Jedan od razloga zašto je erektilna disfunkcija sve češća s godinama je taj što je vjerojatnije da će stariji muškarci biti na nekoj vrsti terapije lijekovima. Procjenjuje se da se upravo 25% svih ED javlja zbog toga. Najčešće vrste lijekova povezane s ED uključuju antihipertenzive, diuretike, antidepresive, antiulkusne lijekove i sredstva za smirenje (14).

### 1.1.2. Prevalencija

Sve veći broj međunarodnih studija o problemima seksualnog zdravlja sugerira da mnoge žene i muškarci širom svijeta imaju problema sa seksualnim zdravljem (15).

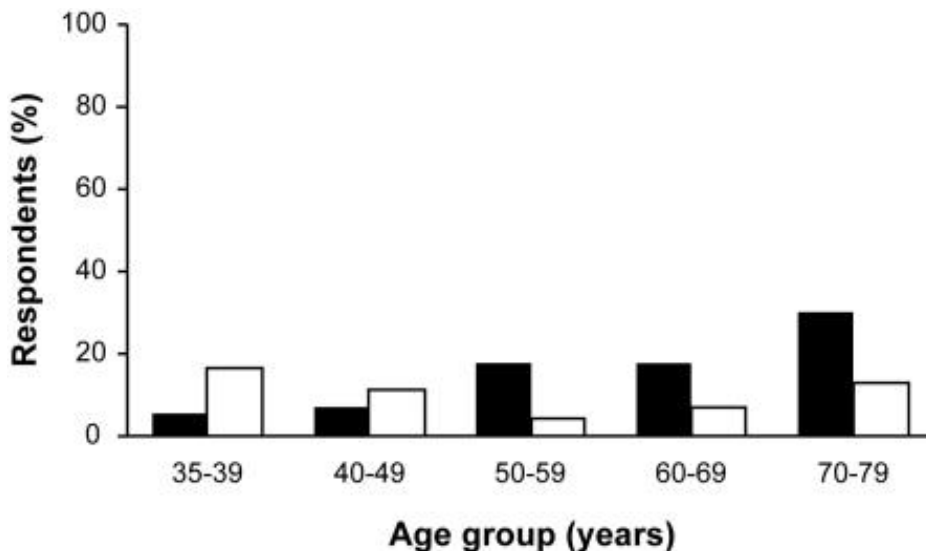
Istraživanja predviđaju da će biti 322 milijuna muškaraca pogođenih ED-om u svijetu do 2025. godine, što predstavlja porast od 111% od 1995. (16).

Svrha istraživanja provedenog u Hrvatskoj 2004. godine je bio utvrditi prevalenciju i čimbenike rizika za erektilne poteškoće. Ciljna populacija su bili osobe muškog spola, državljani Republike Hrvatske u dobi  $\geq 35$  godina.

Petina intervjuiranih muškaraca (130 od 615 ispitanika koji su bili spolno aktivni mjesec dana prije intervjua i dali valjane odgovore na pitanja o erektilnoj disfunkciji) doživjela je oštećenje spolnog funkcioniranja u mjesecu koji je prethodio istraživanju.

Poremećaje erekcije prijavilo je 12,5% (77 od 615 ispitanika koji su mjesec dana prije bili seksualno aktivni i dali valjane odgovore na pitanja o erektilnoj disfunkciji). Dodatnih 26,8% (165 od 615) i 26,3% (158 od 601) klasificirano je kao rizično za teškoće erekcije.

Prevalencija prijavljenih poteškoća s erekcijom povećavala se s godinama ispitanika (slika 1) (15).



Slika 1. Prevalencija prijavljenih poteškoća s erekcijom (15)

### **1.1.3. Liječenje erektilne disfunkcije**

Eretilna disfunkcija štetno utječe na približno 20% svih muškaraca i najčešće je liječeni seksualni poremećaj (17).

Postoji više neinvazivnih tretmana za ED, uključujući promjene životnog stila, oralne lijekove (inhibitori fosfodiesteraze tipa 5), uređaje za erekciju uz pomoć vakuuma i intrauretralne čepiće. Iako su promjene načina života i oralni lijekovi obično prva linija liječenja ED, za rješavanje složenih slučajeva mogu biti potrebni invazivniji tretmani koji uključuju intrakavernozne injekcije i kirurški ugrađene protetske uređaje (18).

#### **1.1.3.1. Mehaničke naprave za liječenje ED**

Uređaji za vakuumsku erekciju komercijalno su dostupni od ranih 1980-ih. Ovi uređaji imaju tri komponente: vakuumski cilindar, pumpu za stvaranje kontroliranog negativnog tlaka ili vakuuma i jedan ili više steznih prstenova (19). Uređaj se postavlja preko penisa i pumpa kako bi se stvorio vakuum koji uvlači krv u penis da izazove punjenje i erekciju. Zatim se traka stavlja oko dna penisa kako bi se održala erekcija i uklanja kako bi se penis vratio u mlohavo stanje.

Oni mogu biti učinkoviti u stvaranju erekcije u 90% pacijenata, iako se dugoročna uporaba među pacijentima smanjuje jer mnogi smatraju da su uređaji nezgodni za upotrebu i mogu im uzrokovati bol i privremene promjene osjećaja u samom penisu uz upotrebu steznog prstena (18). Zbog moguće neugode i bolnosti prilikom nošenja se ne preporuča držanje dulje od 30 minuta kako bi se izbjegle ozljede (19). Potreban je oprez kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji, s obzirom na teoretski povećani rizik od nastanka podlijeva krvi (modrica i hematoma) (18).

### 1.1.3.2. Lijekovi u terapiji ED

Skupina lijekova poznata kao inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) je revolucionirala upravljanje ED-om. PDE5 inhibitori su postali prva linija terapije za ED, kako preporučuju Američko urološko udruženje (AUA) i Europsko udruženje za urologiju (EAU) (20).

Prvi inhibitor fosfodiesteraze (PDE) razvijen za liječenje ED bio je papaverin. Ovaj alkaloid opijumskog maka je relativno neselektivan PDE inhibitor; promiče opuštanje glatkih mišića kavernoznog tijela inhibirajući PDE5 i PDE3, a time i povećanje unutarstaničnih razina cAMP i cGMP. Papaverin se daje injekcijom u kavernožno tijelo, bilo sam ili zajedno s drugim vazoaktivnim tvarima (21).

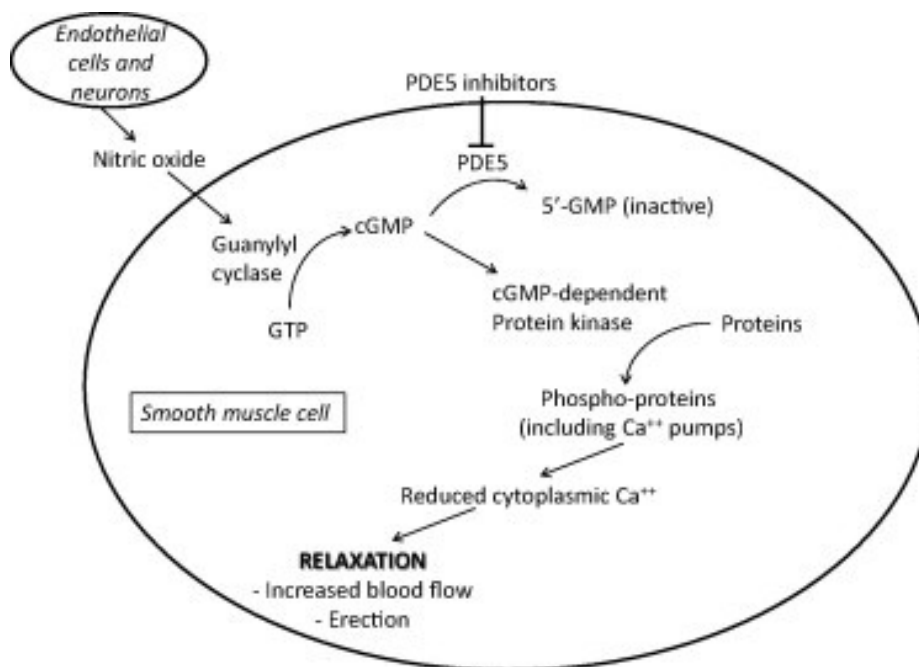
Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5; sildenafil, vardenafil, tadalafil i avanafil, indicirani su za liječenje muškaraca s ED. Sildenafil, prvi inhibitor PDE5, predstavljen je 1998. U prvih šest godina otkako je izašao na tržište, sildenafilom je liječeno više od 20 milijuna muškaraca. 2003. godine odobren je vardenafil, nudeći pacijentima alternativnu mogućnost liječenja. Tadalafil je uslijedio nekoliko mjeseci kasnije, a također je odobren 2003. Njegova 36-satna učinkovitost nudila je pacijentima više spontanosti. Avanafil je odobren u travnju 2012. godine, nudeći početak djelovanja već petnaest minuta nakon primjene i daljnje širenje mogućnosti liječenja za muškarce s ED (20).

Tijekom seksualnog uzbuđenja dušikov oksid (NO) se oslobađa iz živčanih završetaka i endotelnih stanica u kavernožnom tijelu. NO aktivira gvanilat ciklazu da pretvori gvanozin trifosfat (GTP) u ciklički gvanozin monofosfat (cGMP), što pokreće kaskadu događaja ovisno o cGMP. Akumulacija cGMP dovodi do opuštanja glatkih mišića u kavernožnom tijelu i povećanog protoka krvi u penis (slika 2) (22).

PDE5 je enzim koji se prvenstveno nalazi u glatkim mišićima kavernoznog tijela koji selektivno cijepa i razgrađuje cGMP na 5'-GMP. PDE5 inhibitori su po strukturi slični cGMP-u; oni se kompetitivno vežu na PDE5 i inhibiraju hidrolizu cGMP, čime pojačavaju učinke NO. To povećanje cGMP u stanicama glatkog mišića odgovorno je za produljenje erekcije.

Inhibitori PDE5 nemaju izravni učinak na opuštanje glatkih mišića kavernoznog tijela. Stoga je nakon primjene potrebna odgovarajuća seksualna stimulacija da bi došlo do erekcije (20).





**Slika 2.** Mehanizam djelovanja inhibitora fosfodiesteraze 5 (22)

Farmakološki su PDE5 inhibitori vrlo slični, ali male razlike u njihovoj kemijskoj selektivnosti i bioraspodivnosti i/ili metabolizmu mogu objasniti malo drukčije profile nuspojava i vrijeme kliničkog odgovora nakon doziranja. Kao klasa, oni funkcioniraju u modulaciji drugih glasnika signalnih kaskada, a njihovi stanični i fiziološki učinci su široki. Gotovo svi PDE inhibitori su eksprimirani u erektilnom tkivu, ali PDE5 je daleko najvažniji za razgradnju cGMP-a u tjelesnim stanicama glatkih mišića (22). Nijedan od PDE5 inhibitora nije istinski selektivan za receptor PDE5, a većina štetnih učinaka nastaje uslijed unakrsne reaktivnosti s drugim PDE izoenzimima. Ti su učinci obično ovisni o dozi.

Neke od najčešćih nuspojava s kojima se susreće uslijed primjene PDE5 inhibitora su:

- blaga glavobolja
- dispepsija
- promjene u vidu (teškoće razlikovanja plave i zelene boje)
- hipotenzija
- vrtoglavica
- rinitis
- bolovi u leđima i mialgije (zbog visoke koncentracije enzima PDE11 u koštanim mišićima) (23)

### 1.1.3.2.1. Sildenafil

Prvi oralni PDE5 inhibitor odobren za liječenje ED, sildenafil citrat, isprva je ispitivan za liječenje angine pektoris. Prije sildenafil, oralna terapija ED bila je ograničena na uglavnom neučinkovite tretmane, uključujući trazodon i prirodni lijek johimbin (21).

Odobren je za liječenje erektilne disfunkcije 27. ožujka 1998. od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA), a također ima i odobrenje od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za liječenje plućne hipertenzije I. skupine (poznate i kao plućna arterijska hipertenzija (PAH)) kod odraslih kako bi poboljšao toleranciju na vježbanje i odgodio kliničko pogoršanje (24).

Sigurnost sildenafil utvrđena je u mnogim ispitivanjima prije i nakon odobrenja u dozama koje su bile osam puta veće od najveće preporučene doze. Učinkovitost je utvrđena u bolesnika s dijabetesom, parkinsonizmom, ozljedom kralježnice i onima na antihipertenzivima. Također se pokazalo učinkovitim u poništavanju selektivnih spolnih nuspojava izazvanih inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina. Dvije najčešće nuspojave su glavobolja i naleti crvenila u licu koje su kratkotrajne i lako se liječe (25).

U Hrvatskoj je sildenafil odobren u obliku tableta (filmom obloženih, tableta za žvakanje i raspadljivih tableta za usta), praška za oralnu suspenziju i otopine za injekciju (26).

Preporučena doza iznosi 50 mg i uzima se po potrebi otprilike jedan sat prije spolne aktivnosti. Obzirom na podnošljivost i djelotvornost, doza se može sniziti do 25 mg ili povisiti do 100 mg. Najviša preporučena doza je 100 mg. Najveća preporučena učestalost doziranja iznosi jednom dnevno, a ako se uzima s hranom, nastup djelovanja može biti odgođen (27).

Lijekovi koji sadrže djelatnu tvar sildenafil i imaju važeće odobrenje za stavljanje lijeka u promet u RH (izvor HALMED):

- Dinamico 100 mg filmom obložene tablete
- Dinamico 100 mg tablete za žvakanje
- Dinamico 25 mg filmom obložene tablete
- Dinamico 25 mg tablete za žvakanje
- Dinamico 50 mg filmom obložene tablete
- Dinamico 50 mg tablete za žvakanje
- Granpidam 20 mg filmom obložene tablete
- Mysildecard 20 mg filmom obložene tablete
- Revatio 10 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
- Revatio 0.8 mg/ml otopina za injekciju
- Sildenafil Actavis 25 mg filmom obložene tablete
- Sildenafil Actavis 50 mg filmom obložene tablete
- Sildenafil Actavis 100 mg filmom obložene tablete
- Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete
- Sildenafil Pliva 20 mg filmom obložene tablete
- Sildenafil ratiopharm 50 mg filmom obložene tablete
- Sildenafil ratiopharm 25 mg filmom obložene tablete
- Sildenafil ratiopharm 100 mg filmom obložene tablete
- Sildenafil Teva Torentis 25 mg filmom obložene tablete

- Sildenafil Teva Torentis 50 mg filmom obložene tablete
- Torentis 100 mg tablete
- Viagra 25 mg filmom obložene tablete
- Viagra 50 mg filmom obložene tablete
- Viagra 100 mg filmom obložene tablete
- Viagra 50 mg razpadljive tablete za usta
- Viner 100 mg filmom obložene tablete
- Viner 25 mg filmom obložene tablete
- Viner 50 mg filmom obložene tablete
- Viner Mint 100 mg tablete za žvakanje
- Viner Mint 25 mg tablete za žvakanje
- Viner Mint 50 mg tablete za žvakanje
- Vizarsin 25 mg filmom obložene tablete
- Vizarsin 50 mg filmom obložene tablete
- Vizarsin 100 mg filmom obložene tablete
- Vizarsin 25 mg razpadljive tablete za usta
- Vizarsin 50 mg razpadljive tablete za usta
- Vizarsin 100 mg razpadljive tablete za usta

### 1.1.3.2.2. Vardenafil

Vardenafil je moćan i vrlo selektivan oralni PDE5 inhibitor. Učinkovit je i općenito se dobro podnosi kod muškaraca s blagom do teškom ED različite etiologije, kao i kod muškaraca s ED povezanom sa dijabetesom melitusom ili ED nakon radikalne prostatektomije (28).

Preporučena dnevna doza je 10 mg koja se uzima po potrebi približno 25 do 60 minuta prije spolnog odnosa, a na temelju djelotvornosti i podnošljivosti se može povećati na 20 mg ili smanjiti na 5 mg. Maksimalna preporučena doza koja se ne smije prekoračiti je 20 mg, a preporučena učestalost doziranja je jednom na dan. Vardenafil se može uzimati s hranom ili bez nje, a početak djelovanja može biti odgođen ako se uzme uz obrok bogat mastima (29).

Odobreni oblici u Hrvatskoj su filmom obložene i raspadljive tablete za usta (26).

Lijekovi koji sadrže djelatnu tvar vardenafil i imaju važeće odobrenje za stavljanje lijeka u promet u RH (izvor HALMED):

- Levitra 5 mg filmom obložene tablete
- Levitra 10 mg filmom obložene tablete
- Levitra 20 mg filmom obložene tablete
- Levitra 10 mg raspadljive tablete za usta
- Viavardis 10 mg filmom obložene tablete
- Viavardis 20 mg filmom obložene tablete
- Viavardis 5 mg filmom obložene tablete
- Viavardis 10 mg raspadljive tablete za usta
- Vivanza 5 mg filmom obložene tablete
- Vivanza 10 mg filmom obložene tablete

- Vivanza 20 mg filmom obložene tablete
- Vivanza 10 mg raspadljive tablete za usta

#### **1.1.3.2.3. Tadalafil**

Tadalafil spada u novije PDE5 inhibitore za liječenje ED. Njegova je jedinstvena karakteristika dugo poluvrijeme eliminacije od 17,5 sati, koje omogućuje stabilnu koncentraciju u plazmi s doziranjem jednom dnevno. Klinička ispitivanja su dokazala njegovu sigurnost i djelotvornost za sve težine i etiologije ED, uključujući ED koji se teško liječi (30).

Međutim, produljeni poluživot tadalafila također ga čini sklonijim dugotrajnim štetnim učincima (poput glavobolje) u odnosu na druge PDE5 inhibitore (31). Općenito se preporučuje doza od 10 mg koja se uzima prije očekivane seksualne aktivnosti (32).

U bolesnika kod kojih tadalafil u dozi od 10 mg ne izazove odgovarajući učinak može se pokušati s dozom od 20 mg. Lijek bi se trebao uzeti barem 30 minuta prije seksualne aktivnosti (32).

Dok sildenafil i vardenafil imaju smanjenu apsorpciju kad se uzimaju s masnim obrokom što može povećati stopu neuspjeha liječenja, masni obroci ili konzumacija alkohola ne utječu na apsorpciju tadalafila. Ova jedinstvena farmakokinetička osobina tadalafila rezultat je sporije apsorpcije i duljeg poluživota pa se stoga može uzimati s hranom ili alkoholom bez smanjenja učinkovitosti (30).

Lijekovi koji sadrže djelatnu tvar tadalafil i imaju važeće odobrenje za stavljanje lijeka u promet u RH (izvor HALMED):

- Adcirca 20 mg filmom obložene tablete
- Cialis 2,5 mg filmom obložene tablete
- Cialis 5 mg filmom obložene tablete
- Cialis 10 mg filmom obložene tablete
- Cialis 20 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil AOP 20 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Belupo 10 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Belupo 20 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Lilly 2,5 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Lilly 5 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Lilly 10 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Lilly 20 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Mylan 2,5 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Mylan 5 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Mylan 10 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Mylan 20 mg filmom obložene tablete

- Tadalafil Pliva 10 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Pliva 2,5 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Pliva 20 mg filmom obložene tablete
- Tadalafil Pliva 5 mg filmom obložene tablete
- Tadilecto 10 mg filmom obložene tablete
- Tadilecto 2,5 mg filmom obložene tablete
- Tadilecto 20 mg filmom obložene tablete
- Tadilecto 5 mg filmom obložene tablete
- Talmanco 20 mg filmom obložene tablete
- Zenavil 10 mg filmom obložene tablete
- Zenavil 20 mg filmom obložene tablete



#### 1.1.3.2.4. Avanafil

Avanafil je noviji inhibitor PDE5, odobren od Američke agencije za hranu i lijekove koji nudi povoljan farmakodinamički i farmakokinetički profil u usporedbi s ostalim PDE5 inhibitorima. Studije avanafila pokazale su superiornu selektivnost za PDE5 izoenzim i manje interakcija s drugim PDE izoenzimima, što pokazuje manje nuspojava i interakcija lijek-lijek. Značajno je da avanafil ima manje hemodinamskih nuspojava i čini se sigurnim za upotrebu kod pacijenata koji koriste lijekove za snižavanje krvnog tlaka. Kako značajna skupina bolesnika s ED ima istodobno kardiovaskularne poremećaje, ova značajka avanafila mu daje prednost za korištenje pred drugim PDE inhibitorima (33). Preporučena doza je 100 mg uzeta prema potrebi, otprilike 20 do 40 minuta prije spolne aktivnosti, a uspješan odnos primijećen je čak i 15 minuta nakon primjene lijeka. Najveća preporučena učestalost doziranja je jednom na dan, a za odgovor na liječenje potrebna je seksualna stimulacija (34).

Lijekovi koji sadrže djelatnu tvar avanafil i imaju važeće odobrenje za stavljanje lijeka u promet u RH (izvor HALMED):

- Spedra 50 mg tablete
- Spedra 100 mg tablete
- Spedra 200 mg tablete

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Odluka o načinu izdavanja lijeka se donosi na temelju detaljne ocjene cjelokupnog profila lijeka. Prilikom reklasifikacije iz receptnog u bezreceptni je potrebno razmotriti direktni i indirektni profil sigurnosti primjene lijeka, rizik i posljedice nepravilne uporabe, samoprocjenu može li pacijent bez upute liječnika primjenjivati lijek te sadrže li uputstva o primjeni lijeka sve potrebne informacije za pacijenta.

Cilj ovog istraživanja je bio pregledati glavne karakteristike zaprimljenih nuspojava za lijekove s djelatnom tvari sildenafil prijavljenih u RH obzirom na dob, spol, vrstu prijavitelja te ozbiljnost nuspojava.

## **2.2. Hipoteza**

Udio ozbiljnih nuspojava kod primjene lijekova sa djelatnom tvari sildenafil će biti manji od 50%.

### **3. MATERIJAL I METODE**

Od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) su zatraženi podatci o zaprimljenim sumnjama na nuspojave za lijekove koji sadrže djelatnu tvar sildenafil prijavljene u Hrvatskoj od 2009. do 2020. godine. Na dan 20. travnja 2020. godine u Republici Hrvatskoj je bilo odobreno ukupno dvadeset tri gotova lijeka s djelatnom tvari sildenafil, od čega ih je osam bilo odobreno centraliziranim postupkom. Prema podacima Baze lijekova HALMED-a, četiri od spomenutih lijekova nisu bili stavljeni u promet u RH.

Kao glavni izvor podataka HALMED-u korišteni su ICSR-ovi (Sigurnosna izvješća o pojedinačnom slučaju) koji se nalaze u jedinstvenoj globalnoj bazi podataka Svjetske zdravstvene organizacije Vigibase.

Sumnje na nuspojave su analizirane s obzirom na ozbiljnost prijavljene nuspojave i tip nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove. Nadalje, nuspojave su analizirane prema ishodu, a promatran je i broj sumnji na interakcije u zaprimljenim prijavama. Deskriptivna statistička analiza je napravljena koristeći program *Microsoft Excel 2016* (One Microsoft Way, Redmond, Washington, U.S.). Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi i postoci.

Učestalost nuspojave promatrana je s obzirom na odobreni sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za lijek Dinamico 100 mg filmom obložene tablete. Navedeni SmPC je dostupan u Bazi lijekova HALMED i odobren 5. prosinca 2016. godine.

#### **4. REZULTATI**

#### **4.1. Nuspojave**

Na dan 20. travnja 2020. godine u Republici Hrvatskoj je bilo odobreno ukupno dvadeset tri gotova lijeka s djelatnom tvari sildenafil, od čega ih je osam bilo odobreno centraliziranim postupkom. Od dana 21. ožujka 2009. godine u RH je prijavljeno ukupno devetnaest sumnji na nuspojavu lijekova koji sadrže djelatnu tvar sildenafil.

#### **4.2. Indikacije sildenafilu u nuspojavama**

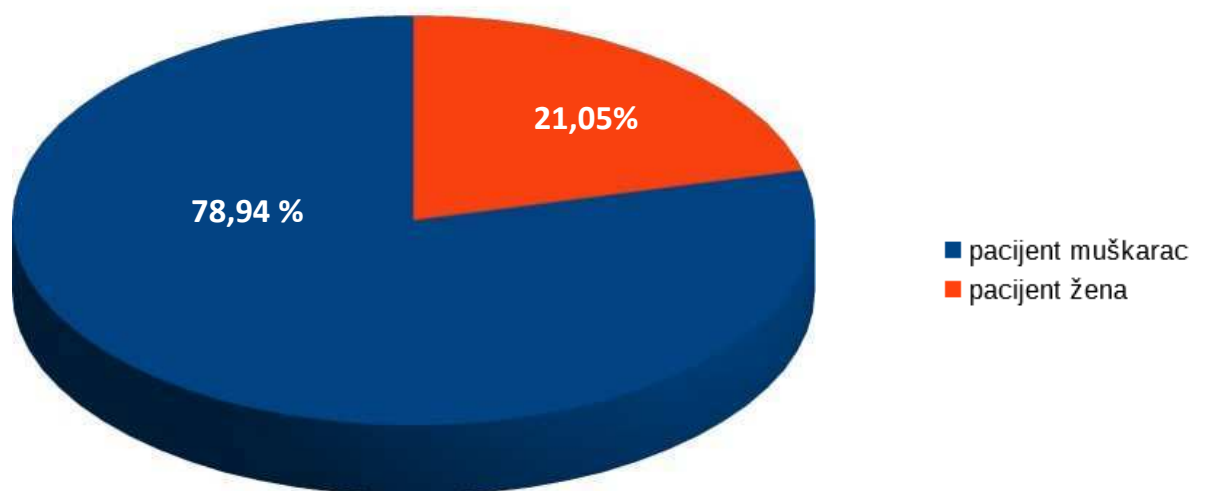
Indikacije pod kojima je sildenafil prijavljivao kao lijek koji je izazvao sumnju na nuspojavu su:

- pet prijava za erektilnu disfunkciju u dozama od 25, 50 i 100 mg
- tri prijave za plućnu hipertenziju korišten kod osoba ženskog spola u dozi od 20 mg
- dvije prijave u kojima je za nepoznatu indikaciju u dozama od 5 i 100 mg
- jedna prijava za ulkuse prstiju kod žena u dozi od 50 mg
- jedna prijava za impotenciju u dozi od 50 mg
- jedna prijava za seksualnu disfunkciju u dozi od 100 mg
- za šest prijava indikacija nije navedena; doze su od 5, 50, 100 i 200 mg

### 4.3. Glavne karakteristike prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova

Od ukupno devetnaest prijava sumnji na nuspojavu koje su prijavljene HALMED-u, u pripadnica ženskog spola su zabilježene četiri prijave, dok je u muškaraca zabilježeno petnaest prijava.

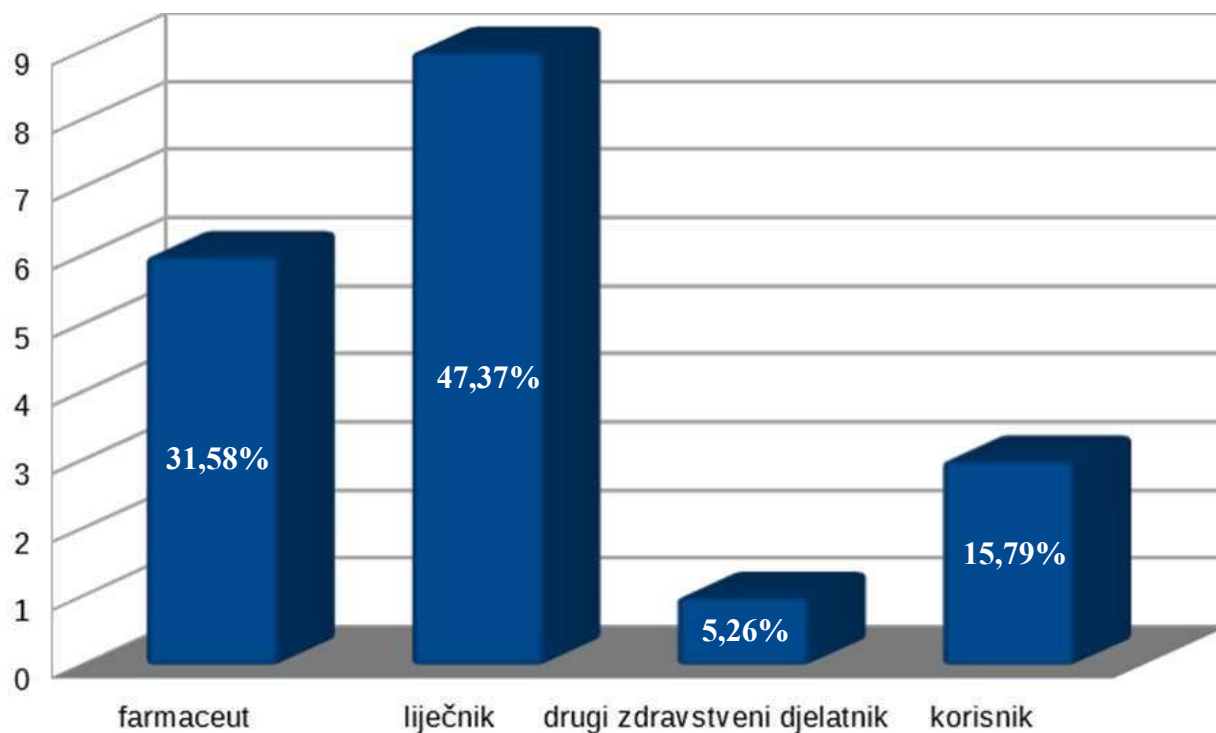
Nuspojave lijekova s obzirom na spol pacijenata prikazane su na slici 3.



**Slika 3.** Prikaz prijava sumnji na nuspojavu prema spolu u postotcima

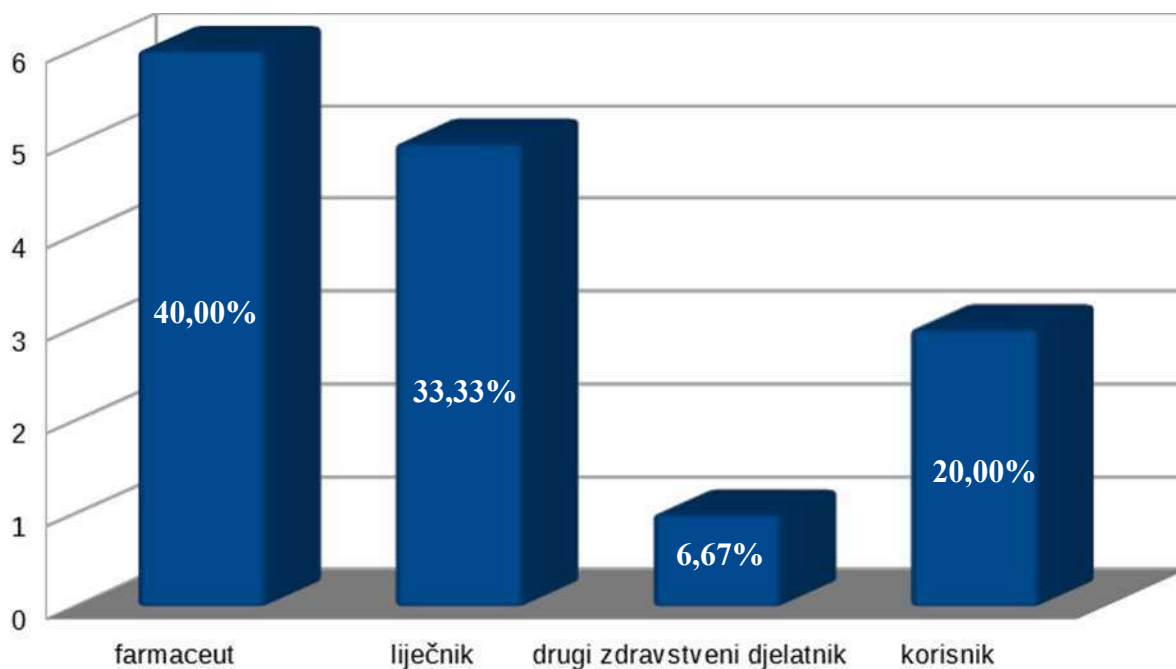


Od ukupnog broja prijavitelja, najveći broj sumnji na nuspojave prijavili su liječnici - devet od devetnaest prijava (47,37%). Slijede farmaceuti sa šest prijava (31,58%), a zatim sami korisnici lijeka sa tri prijave (15,79%). Jedna prijava je zabilježena kod drugih zdravstvenih djelatnika (5,26%). Pregled prijava prema prijaviteljima prikazan je na slici 4.



**Slika 4.** Pregled prijava prema prijaviteljima

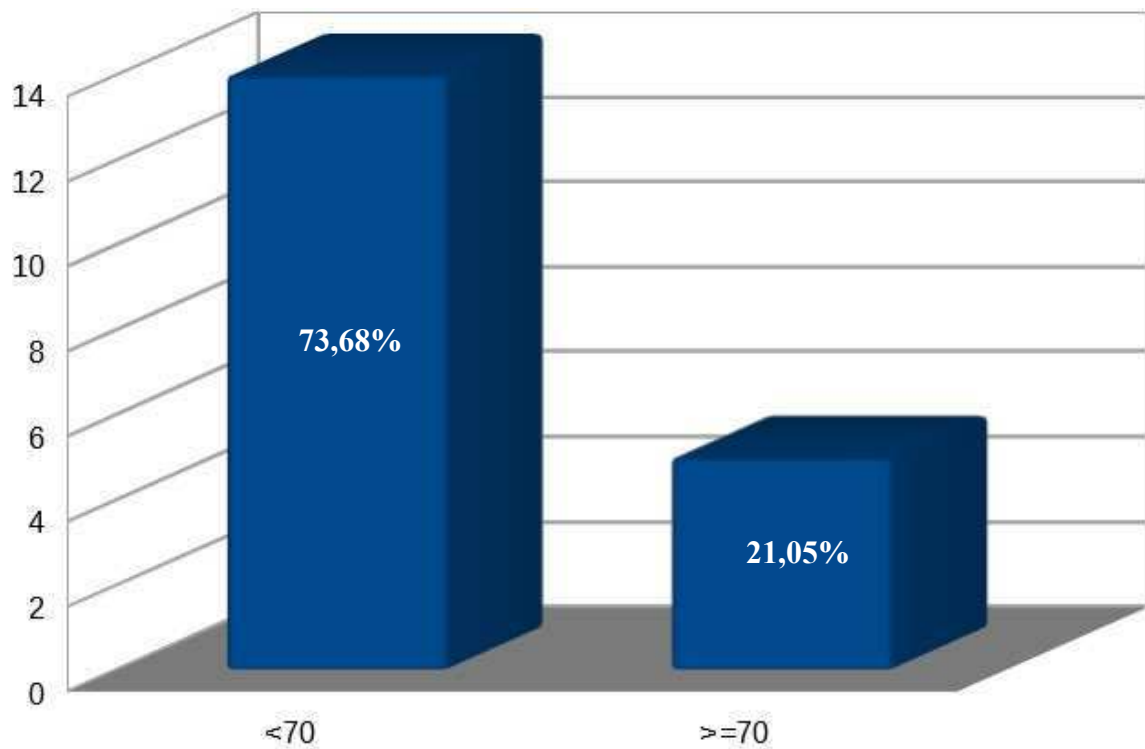
Muškarci su sudjelovali u petnaest od devetnaest prijavi sumnji na nuspojavu lijeka (78,95%), a od toga šest prijava među farmaceutima (40,00%), pet prijava među liječnicima (33,33%), tri prijave od strane korisnika lijeka (20,00%) te jedna prijava kod drugih zdravstvenih djelatnika (6,67%). Pregled prijava prema prijaviteljima muškog spola prikazan je na slici 5.



**Slika 5.** Pregled prijava prema prijaviteljima muškog spola

S obzirom na dob među ženama i muškarcima, najveći broj prijava sumnji na nuspojavu sildenafilu prijavljen je u dobi od trideset do sedamdeset godina - četrnaest od devetnaest prijava (73,68%). Najmanji broj prijava bio je u dobnoj skupini iznad sedamdeset godina - četiri prijave od ukupnog broja prijava (21,05%).

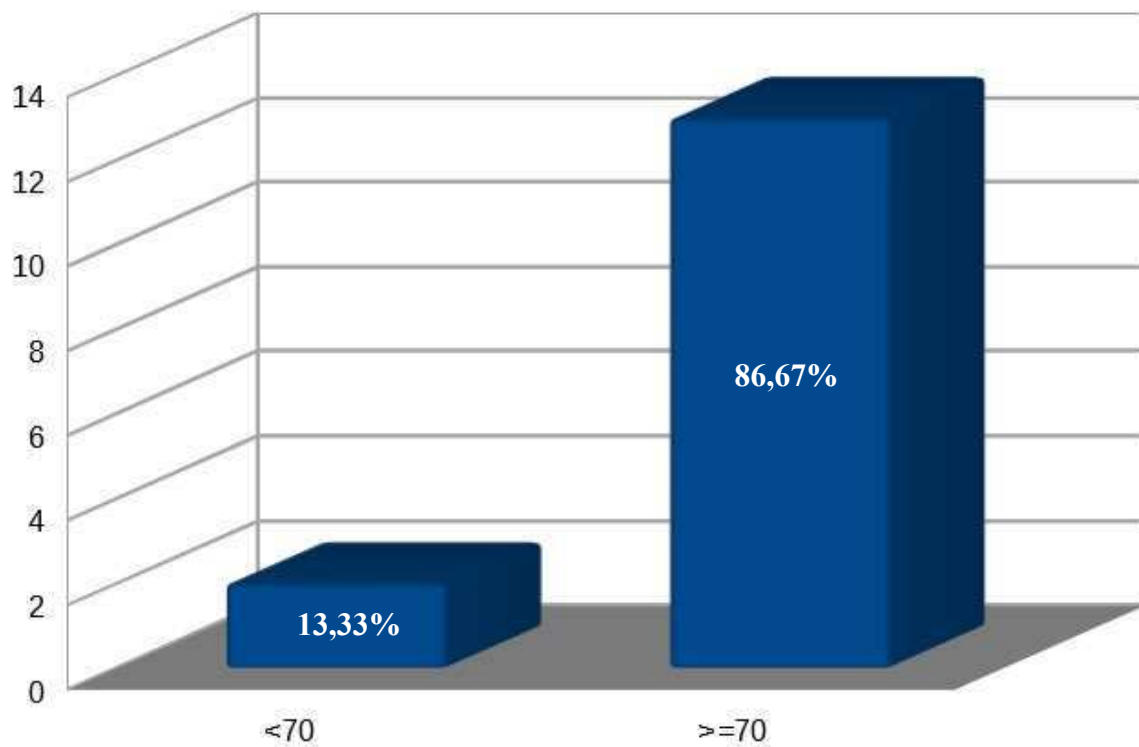
Pregled prijava prema dobnoj skupini je prikazan na slici 6.



**Slika 6.** Prijava sumnji na nuspojavu sildenafilu s obzirom na dob

Među pacijentima muškog spola, najveći broj prijava također je bio u dobnoj skupini od trideset do sedamdeset godina, ukupno trinaest prijava od petnaest (86,67%). Samo dvije prijave su zabilježene u dobi iznad sedamdeset godina (13,33%).

Pregled prijava prema dobnoj skupini kod muškaraca je prikazan na slici 7.

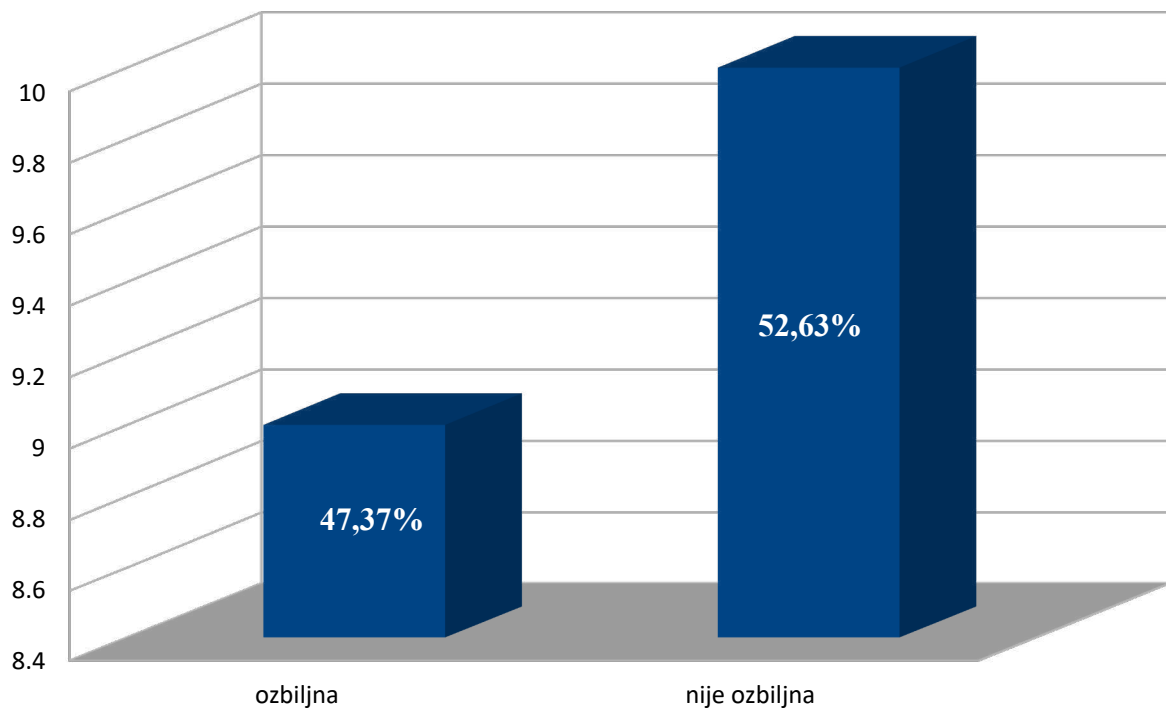


**Slika 7.** Prijava sumnji na nuspojavu sildenafilu s obzirom na dob kod muškaraca

Među prijavljenim nuspojavama u oba spola za lijekove koji sadrže djelatnu tvar sildenafil, devet od ukupno devetnaest prijava (47,37%) se smatralo ozbiljnima. Pod navedene nuspojave spadaju jedna prijava po život opasnog stanja (11,11%), jedna za onesposobljenost (11,11%), sedam za uzrokovano ili produljenu hospitalizaciju (46,67%) te jedna prijava za drugo važno zdravstveno stanje uzrokovano primjenom lijeka (11,11%).

Deset od devetnaest prijava se nisu smatrale ozbiljnima (52,63%).

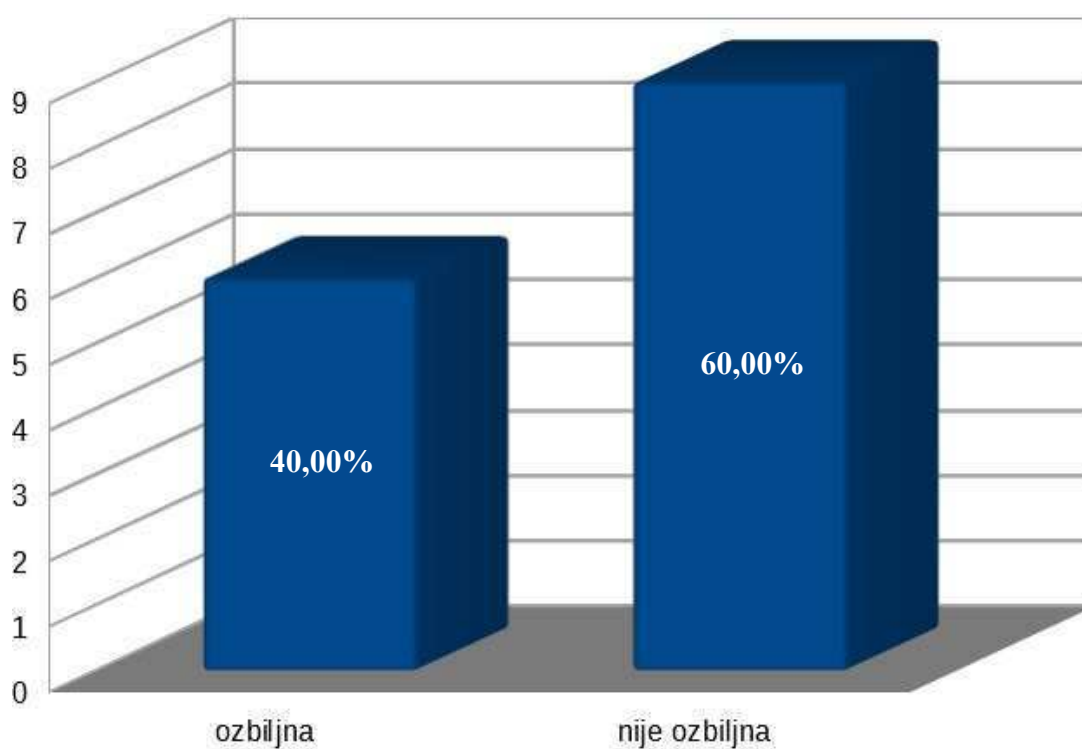
Pregled prijava prema ozbiljnosti nuspojava u oba spola je prikazan na slici 8.



**Slika 8.** Prijave prema ozbiljnosti nuspojava u oba spola

Kod prijave nuspojava na lijekove koji sadrže djelatnu tvar sildenafil među muškarcima, od ukupno petnaest prijava šest ih se smatralo ozbiljnima (40,00%), a preostalih devet se smatralo da nisu ozbiljne (60,00%).

Pregled prijave prema ozbiljnosti nuspojava u muškaraca je prikazan na slici 9.



**Slika 9.** Prijave prema ozbiljnosti nuspojava u muškaraca

Učestalost nuspojava promatrana je s obzirom na odobreni sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za lijek Dinamico 100 mg filmom obložene tablete. Medicinski značajne nuspojave prikazane su u tablici 2. Navedeni SmPC je dostupan u Bazi lijekova HALMED i odobren 5. prosinca 2016. godine (35).

U donjoj tablici navedene su sve medicinski značajne nuspojave koje su se javile u kliničkim ispitivanjima s incidencijom većom nego kod placeba, razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti (vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti (35).

**Tablica 2.** Medicinski značajne nuspojave (35)

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Manje često	Rinitis
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Manje često	Preosjetljivost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Omaglica
Manje često	Somnolencija, hipoestezija
Rijetko	Cerebrovaskularni inzult, tranzitorna ishemijska ataka, napadaji*, ponavljanje napadaja*, sinkopa
<b>Poremećaji oka</b>	
Često	Vizualni poremećaj percepcije boja**, poremećaji vida, zamagljen vid
Manje često	Poremećaji suzenja***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, kromatopsija, hiperemija oka

Rijetko	Neareritična anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION) *, retinalna vaskularna miopija, astenopija, flotirajuće mutnine staklastog tijela, poremećaj šarenice, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često	Vrtoglavica, tinitus
Rijetko	Gluhoća
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine
Manje često	Hipertenzija, hipotenzija
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često	Palpitacije, tahikardija
Rijetko	Iznenadna kardijalna smrt*, infarkt miokarda, ventrikularna aritmija*, fibrilacija atriya, nestabilna angina
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Često	Nazalna kongestija
Manje često	Epistaksa, sinusna kongestija
Rijetko	Stezanje u grlu, nazalni edem, suhoća nosne sluznice
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	Mučnina, dispepsija
Manje često	Gastroezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta
Rijetko	Oralna hipoestezija
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često	Osip



Rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često	Mialgija, bol u ekstremitetima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Manje često	Hematurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Rijetko	Penilna hemoragija, priapizam*, hematospermija, produžena erekcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često	Bol u prsima, umor, osjećaj vrućine
Rijetko	Razdražljivost
<b>Pretrage</b>	
Manje često	Ubrzan rad srca

\* Prijavljeno isključivo nakon stavljanja lijeka u promet

\* Vizualni poremećaj percepcije boja: kloropsija, kromatopsija, cijanopsija, eritropsija i ksantopsija

\* Poremećaji suzenja: suho oko, suzni poremećaji i pojačano suzenje

Broj prijavljenih sumnji na nuspojave kod oba spola prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove MedDRA prikazan je u tablici 3. Najviše sumnji na nuspojavu odnosilo se na poremećaje živčanog sustava – devet prijava od ukupno četrdeset devet (18,37%), a slijede ih srčani poremećaji s osam prijava (16,33%). Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene su na trećem mjestu sa sedam prijava (14,29%). Četiri od ukupnog broja prijava imaju psihijatrijski poremećaji (8,16%), a po tri prijave imaju poremećaji probavnog sustava i poremećaji oka (6,12%). Dvije prijave imaju poremećaji uha i labirinta, mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, imunološkog sustava, poremećaji reproduktivnog sustava i dojki, ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije i pretrage (4,08%), a jedna je prijava zabilježena za poremećaje dišnog sustava, prsišta i sredoprsja, bubrega i mokraćnog sustava te infekcije i infestacije (2,04%).

**Tablica 3.** Nuspojave po organskim sustavima prema klasifikaciji MedDRA kod oba spola

<b>Organski sustavi prema MedDRA klasifikaciji</b>	<b>N (%)</b>
Poremećaji živčanog sustava	9 (18,37%)
Srčani poremećaji	8 (16,33%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	7 (14,29%)
Psihijatrijski poremećaji	4 (8,16%)
Poremećaji probavnog sustava	3 (6,12%)
Poremećaji oka	3 (6,12%)
Poremećaji uha i labirinta	2 (4,08%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	2 (4,08%)
Poremećaji imunološkog sustava	2 (4,08%)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	2 (4,08%)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	2 (4,08%)
Pretrage	2 (4,08%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	1 (2,04%)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	1 (2,04%)
Infekcije i infestacije	1 (2,04%)
<b>Ukupno</b>	<b>49</b>

Broj prijava na nuspojave od strane osoba muškog spola je iznosio trideset osam te je prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove MedDRA prikazan u tablici 4. Najveći broj prijava se odnosio na poremećaje živčanog sustava – osam od ukupnog broja prijava (21,05%). Slijede opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene sa šest prijava (15,79%), a potom srčani poremećaji s pet prijava (13,16%). Tri prijave su zabilježene za poremećaje probavnog sustava i psihijatrijske poremećaje (7,89%), a po dvije prijave imaju poremećaji uha i labirinta, poremećaji oka, poremećaji reproduktivnog sustava i dojki, ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije i pretrage (5,26%). Jedna prijava sumnje na nuspojavu je zabilježena kao poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredoprsja, imunološkog sustava, bubrega i mokraćnog sustava te poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (2,63%).

**Tablica 4.** Nuspojave po organskim sustavima prema klasifikaciji MedDRA kod muškaraca

<b>Organski sustavi prema MedDRA klasifikaciji</b>	<b>N (%)</b>
Poremećaji živčanog sustava	8 (21,05%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	6 (15,79%)
Srčani poremećaji	5 (13,16%)
Psihijatrijski poremećaji	3 (7,89%)
Poremećaji probavnog sustava	3 (7,89%)
Poremećaji oka	2 (5,26%)
Poremećaji uha i labirinta	2 (5,26%)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	2 (5,26%)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	2 (5,26%)
Pretrage	2 (5,26%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	1 (2,63%)
Poremećaji imunološkog sustava	1 (2,63%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	1 (2,63%)
<b>Ukupno</b>	<b>38</b>

Prijave sumnji na nuspojave sildenafila kada je bio jedini lijek u terapiji je prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove MedDRA prikazan u tablici 5. Od ukupno dvadeset, najveći broj prijava se odnosio na poremećaje živčanog sustava – pet (25,00%), a slijede srčani poremećaji s tri prijave (15,00%). Dvije prijave su zabilježene kao poremećaji probavnog sustava, opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene te poremećaji oka, uha i labirinta (10,00%). Jedna prijava je zabilježena kao poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredoprsja, psihijatrijski poremećaj, poremećaj imunološkog sustava te mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (5,00%).

**Tablica 5.** Nuspojave po organskim sustavima prema klasifikaciji MedDRA kada je sildenafil bio jedini lijek u terapiji

<b>Organski sustavi prema MedDRA klasifikaciji</b>	<b>N (%)</b>
Poremećaji živčanog sustava	5 (25,00%)
Srčani poremećaji	3 (15,00%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	2 (10,00%)
Poremećaji probavnog sustava	2 (10,00%)
Poremećaji oka	2 (10,00%)
Poremećaji uha i labirinta	2 (10,00%)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	1 (5,00%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	1 (5,00%)
Psihijatrijski poremećaji	1 (5,00%)
Poremećaji imunološkog sustava	1 (5,00%)
<b>Ukupno</b>	<b>20</b>

## **5. RASPRAVA**

Prilikom reklasifikacije lijeka iz receptnog u bezreceptni oblik, vrlo je važno uzeti u obzir sigurnosni profil lijeka (36). U vremenskom razdoblju od 21. ožujka 2009. do 20. travnja 2020. godine Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) je ukupno prijavljeno devetnaest slučajeva sa sumnjom na nuspojavu lijeka. Prema provedenom istraživanju, najveći broj nuspojava lijekova koji sadrže djelatnu tvar sildenafil se javlja kod muškaraca iz razloga što se sildenafil primarno koristi u indikacijama za liječenje osoba muškog spola.

Od ukupnog broja prijava, u petnaest slučajeva (78,95%) su prijavitelji bili muškarci, od čega se šest prijava (40,00%) smatra ozbiljnima. Zanimljivost je što je najveći broj nuspojava zaprimljen kao poremećaji živčanog sustava, 18,37%, tj. 21,05% u muškaraca u usporedbi s primjerice bezreceptnim lijekovima (ne uključujući analgetike) gdje se najčešće javljaju probavne nuspojave (37).

Dok se u Republici Hrvatskoj sildenafil može isključivo prepisati na recept, u državama kao što su Novi Zeland, Indija, Ujedinjeni Arapski Emirati (UAE) i Poljska se sildenafil na tržištu nalazi kao bezreceptni lijek.

Sildenafil u dozi od 25, 50 i 100 mg pod nazivom Silvesta je reklasificiran u bezreceptni lijek na Novom Zelandu 2004. godine za liječenje erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca.

Distributeri su pružali online obuku putem programa koje je odobrilo Farmaceutsko društvo iz Novog Zelanda (Douglas Pharmaceuticals, Pfizer i Mylan). Program uključuje obuku o patofiziologiji, dijagnozi, liječenju erektilne disfunkcije, doziranju sildenafil, kontraindikacijama, interakcijama, nuspojavama, savjetovalištim za pacijente i test pod nazivom „Osnovni zahtjevi za farmaceutsku opskrbu sildenafilom” (38) koji se mora položiti za izdavanje sildenafil bez recepta. Također, određene tvrtke pružaju razne alate farmaceutima koji im pomažu u provjeri važnih informacija o zdravstvenom stanju pacijenata s ED te ih potiču da upute muškarce na pregled srca i šećera u krvi ako ga nisu odavno napravili (39).

Sildenafil (Viagra Connect) u dozi od 50 mg je u Ujedinjenoj Kraljevini odobren kao bezreceptni lijek 2017.godine za liječenje erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca. Odluka je donesena nakon ohrabrujuće procjene sigurnosti, savjeta Povjerenstva za humane lijekove i javnog savjetovanja s pozitivnim ishodom. Ako se prodaje, lijek će se prodavati u ljekarni nakon razgovora s ljekarnikom. Farmaceuti će moći utvrditi je li liječenje prikladno za pacijenta te mu mogu dati savjete o erektilnoj disfunkciji, upotrebi lijeka, potencijalnim nuspojavama i ako su potrebne daljnje konzultacije s liječnikom opće prakse (40).

Utvrđeno je da se Viagra Connect neće prodavati onima s ozbiljnim kardiovaskularnim poremećajima i visokim kardiovaskularnim rizikom, sa zatajenjem jetre, ozbiljnim zatajenjem bubrega i onima koji uzimaju određene lijekove koji potencijalno mogu stupiti u interakciju sa sildenafilom. Korištenje Viagre Connect u tim skupinama muškaraca mora i dalje biti pod nadzorom liječnika (40).

Zabrinutost za sigurnost i kvalitetu proizvoda koji se prodaju bez recepta, uključujući dodatke prehrani koji se reklamiraju kao potencijalna pomoć u liječenju određenih stanja, predstavlja veliki zdravstveni rizik za širu javnost. Unatoč tome, upotreba biljnih lijekova se nastavlja brzo širiti diljem svijeta i mnogi ih primjenjuju kao siguran i pouzdan način za poboljšanje zdravstvenih rezultata. Također, mnogi proizvodi s nepoznatim sastojcima koji nisu odobreni od strane FDA su široko dostupni za kupnju, počevši od drogerija i interneta (41).

Primjer dodatka prehrani koji se pojavio na hrvatskom tržištu, a pomaže kod erektilne disfunkcije je Epimen; biljni proizvod čiji se sastav temelji na iskustvima dugotrajne primjene biljnih afrodisijaka, točnije japanske sofore. Široko je dostupan javnosti te se u ljekarnama može kupiti bez liječničkog recepta.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zaprimila je prijavu ozbiljne nuspojave na dodatak prehrani Epimen, koji je Ministarstvo zdravlja povuklo s tržišta nakon laboratorijske analize provedene u HALMED-u. Analizom je u spomenutom dodatku prehrani utvrđena prisutnost kemijske supstance sildenafil, djelatne tvari koja nije dozvoljena kao sastojak u dodacima prehrani.

Korisnik dodatka prehrani Epimen doživio je ozbiljnu nuspojavu: zamagljen vid i jako lupanje srca. Nakon dulje stanke u korištenju proizvoda, iste nuspojave su se ponovno javile kod sljedeće primjene dodatka prehrani Epimen, zbog čega je korisnik odustao od daljnje uporabe navedenog proizvoda i prijavio HALMED-u doživljene nuspojave. Pronađene supstance nisu navedene na deklaraciji dodataka prehrani Epimen i prema hrvatskim propisima nisu dozvoljene za dodatke prehrani. To su tvari sintetskog podrijetla, što znači da su u dodatak prehrani Epimen mogle dospjeti samo i jedino ako su dodane u proizvod prilikom njegove proizvodnje. Njihova prisutnost u dodacima prehrani koji su dostupni u slobodnoj prodaji predstavlja rizik za zdravlje korisnika koji imaju faktore rizika za nastanak teških kardiovaskularnih nuspojava. S druge strane, lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije se, upravo zbog navedenih nuspojava, smiju izdavati isključivo na recept liječnika, odnosno liječnik prije propisivanja mora procijeniti omjer koristi i rizika primjene lijeka u pojedinog pacijenta, odrediti odgovarajuću dozu lijeka i nadzirati zdravstveno stanje pacijenta (42).

Promjenom načina izdavanja sildenafilu iz receptnog u bezreceptni te pravilnom edukacijom pacijenata i uputstvima od strane ljekarnika, uvelike bi se smanjila potražnja za neispitanim dodacima prehrani za liječenje ED kao i ilegalna internet trgovina, a s time i rizik od neželjenih događaja i nuspojava.

## **6. ZAKLJUČAK**



Zaključci koji proizlaze iz ovog istraživanja su:

1. Najveći broj nuspojava za lijekove s djelatnom tvari sildenafil je prijavljen u muškaraca.
2. U ukupnom broju nuspojava prijavljenih za lijekove s djelatnom tvari sildenafil je bilo 40% ozbiljnih.
3. Od ukupnog broja prijava su najbrojniji poremećaji SŽS-a i srčani poremećaji.
4. Potrebno je potaknuti pacijente i zdravstvene djelatnike na sudjelovanje u prijavi nuspojava lijekova obzirom na neznatan broj zaprimljenih kod lijekova koji sadrže djelatnu tvar sildenafil.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Yafi F.A, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S i sur. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16003.
2. Mills JN, Barqawi A, Sweaty Koul S, Koul H, Meacham RB. The Molecular Basis of Erectile Dysfunction: From Bench to Bedside. *Rev Urol*. 2005;7:128–34.
3. Pastuszak A. Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. *Curr Sex Health Rep*. 2014;6:164–76.
4. Zaman Huri H, Ling C, Abdul Razack A. Drug-related problems in patients with erectile dysfunctions and multiple comorbidities. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:407–19.
5. Shindel A, Brandt W, Bochinski D, Bella A, Leu T. *Medical and Surgical Therapy of Erectile Dysfunction*. Endotext; South Dartmouth; 2000.
6. Bodie JA, Beeman WW, Monga M. Psychogenic erectile dysfunction. *Int J Psychiatry Med*. 2003;33:273–93.
7. Shridharani A, Brant W. The treatment of erectile dysfunction in patients with neurogenic disease. 2016;5:88–101.
8. Dean RC, Lue TF. Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2005;32:379–95.
9. Müezzinoğlu T, Gümüş B, Temeltaş G, Arı Z, Büyüksu C. A Relationship of Sex Hormone Levels and Erectile Dysfunction: Which Tests Should Be Done Routinely? *Yonsei Med J*. 2007;48:1015–19.
10. Martínez Jabaloyas JM. Hormonal etiology in erectile dysfunction. *Arch Esp Urol*. 2010;63:621-7
11. Rajfer J. Relationship Between Testosterone and Erectile Dysfunction. *Rev Urol*. 2000;2:122-8.
12. Ma M, Yu B, Qin F, Yuan J. Current approaches to the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *Transl Androl Urol*. 2020;9:709–21.
13. Owen R, White G, Elkelany O, Rahnema C, Kim E. Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction. *Asian J Androl*. 2015;17:40–3.
14. Publishing H. Some drugs may cause your erectile dysfunction - Harvard Health [Internet]. Harvard Health. 2020 [pristupljeno 8. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.health.harvard.edu/mens-health/some-drugs-may-cause-your-erectile-dysfunction>
15. Štulhofer A, Bajić Ž. Prevalence of Erectile and Ejaculatory Difficulties among Men in Croatia. *Croat Med J*. 2006;47:114–24.
16. Goldstein I, Goren A, Li VW i sur. Epidemiology Update of Erectile Dysfunction in Eight Countries with High Burden. *Sex Med Rev*. 2020;8:48-58.

17. Patel C, Bennett N. Advances in the treatment of erectile dysfunction: what's new and upcoming? Version 1. 2016;5:F1000 Faculty Rev-369.
18. Krzastek S, Bopp J, Smith R, Kovac J. Recent advances in the understanding and management of erectile dysfunction. Version 1. 2019;8:F1000 Faculty Rev-102.
19. Montague DK. Nonpharmacologic Treatment of Erectile Dysfunction. Rev Urol. 2002;4:S9–S16.
20. Huang SA, Lie DJ. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. P T. 2013;38:407,414-9.
21. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. BJU International, 2005;96:257–80.
22. Urol AJ. Phosphodiesterase type 5 inhibitors as a treatment for erectile dysfunction: Current information and new horizons. Arab J Urol. 2013;11:222–9.
23. Dhaliwal A, Gupta M. PDE5 Inhibitor. Treasure Island (FL): StatPearls Publishin; 2020.
24. Smith BP, Babos M. Sildenafil. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
25. McCullough AR. Four-Year Review of Sildenafil Citrate. Rev Urol. 2002;4:S26–S38.
26. Baza lijekova. Lijekovi: HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2020. [pristupljeno 9. listopada 2020]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>
27. Summary of product characteristics [Internet]. Ema.europa.eu. 2020 [pristupljeno 9. listopada 2020]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viagra-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viagra-epar-product-information_hr.pdf)
28. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. Drugs. 2003;63:2673-703.
29. Summary of product characteristics [Internet]. Ema.europa.eu. 2020 [pristupljeno 9. listopada 2020]. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levitra-epar-product-information\\_hr.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levitra-epar-product-information_hr.pdf)
30. Coward RM, Carson CC. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. Ther Clin Risk Manag. 2008;4:1315–30.
31. Washington SL, Shindel AW. A once-daily dose of tadalafil for erectile dysfunction: compliance and efficacy. Drug Des Devel Ther. 2010;4:159–71.
32. Baza lijekova. Lijekovi: HALMED [Internet]. Zagreb. HALMED. 2020 [pristupljeno 9. listopada 2020]. Dostupno na: [http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-16-01-105.pdf](http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-01-105.pdf)
33. Hellstrom W, Katz E, Tan R, Rittenberg D. Avanafil for erectile dysfunction in elderly and younger adults: differential pharmacology and clinical utility. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:701–11.

34. Summary of product characteristics [Internet]. Ema.europa.eu. 2020 [pristupljeno 9. listopada 2020]. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spedra-epar-product-information\\_hr.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spedra-epar-product-information_hr.pdf)
35. Baza lijekova. Lijekovi: Dinamico. HALMED [Internet]. Zagreb. HALMED; 2020 [pristupljeno 12. listopada 2020]. Dostupno na: [http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Dinamico-SPC\\_2.pdf](http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Dinamico-SPC_2.pdf)
36. Medicines: reclassify your product [Internet]. United Kingdom. GOV.UK; 2020 [pristupljeno 13. listopada 2020]. Dostupno na: <http://www.gov.uk/guidance/medicines-reclassify-your-product>
37. Bukic, J., Rusic, D., Mas, P., Karabatic, D., Bozic, J., Seselja Perisin i sur. Analysis Of Spontaneous Reporting Of Suspected Adverse Drug Reactions For Non-Analgesic Over-The-Counter Drugs From 2008 To 2017. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20:60.
38. Pharmacytoday.co.nz. Core Requirements for Pharmacist Supply of Sildenafil [Internet]. New Zealand. Dr Natalie Gauld; 2020 [pristupljeno 13. listopada 2020]. Dostupno na: <http://www.pharmacytoday.co.nz/sites/default/files/2020-06/Sildenafil%20Core%20Requirements%20plus%20Heart%20Diabetes%20Check%20Guidance%20-%20FINAL%20-%20June%202020%20%28002%29.pdf>
39. Pharmacytoday.co.nz. Pharmacist supply of sildenafil: pharmacists' experiences and perceptions on training and tools for supply [Internet]. Springer International Publishing; 2020 [pristupljeno 13. listopada 2020]. Dostupno na: <http://www.pharmacytoday.co.nz/sites/default/files/2018-04/2018%20sildenafil%20report.pdf>
40. MHRA reclassifies Viagra Connect tablets to a Pharmacy medicine [Internet]. United Kingdom. GOV.UK; 2020 [pristupljeno 13. listopada 2020]. Dostupno na: <http://www.gov.uk/government/news/mhra-reclassifies-viagra-connect-tablets-to-a-pharmacy-medicine>
41. Ahmed M, Kumari S, Manali P, Sonje S, Malik M. Safety and Quality Concerns Regarding Over-the-Counter Sexual Enhancement Products Sold in the USA Market Pose a Major Health Risk. *J Addict Res Ther.* 2016;7:299.
42. Informacija o nalazima o provjeri kakvoće prema posebnom zahtjevu za dodatke prehrani Epimen i ViaNatur [Internet]. Zagreb. HALMED; 2020 [pristupljeno 14. listopada 2020]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2012/Informacija-o-nalazima-o-provjeri-kakvoce-prema-posebnom-zahtjevu-za-dodatke-prehrani-Epimen-i-ViaNatur/658/>

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** U ovom istraživanju je napravljena analiza sumnji na nuspojave vezane uz lijekove s djelatnom tvari sildenafil koje su zaprimljene u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u vremenskom razdoblju od 21. ožujka 2009. do 20. travnja 2020. godine.

**Materijal i metode:** Od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zatraženi su podaci o zaprimljenim sumnjama na nuspojave za lijekove koji sadrže djelatnu tvar sildenafil prijavljene u Hrvatskoj. Od dobivenih podataka su analizirani dob i spol pacijenta, struka prijavitelja nuspojave, ozbiljnost nuspojave i nuspojave navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima.

**Rezultati:** U promatranom vremenskom razdoblju prijavljeno je ukupno devetnaest sumnji na nuspojave, a od toga su petnaest slučajeva prijavile osobe muškog spola. Od ukupnog broja prijava, devet (47,37%) je okarakterizirano kao ozbiljna nuspojava. Liječnici su prijavili 47,37%, farmaceuti 31,58%, pacijenti 15,79%, a ostali zdravstveni djelatnici 5,26 % sumnji na nuspojave. Većina pacijenata pripadaju dobnoj skupini od 30 do 70 godina (73,68%). Najviše sumnji na nuspojavu, prema MedDRA klasifikaciji, odnosilo se na skupinu poremećaja živčanog sustava (18,37%), srčane poremećaje (16,33%) te opće poremećaje i reakcije na mjestu primjene (14,29%).

**Zaključci:** Nuspojave najčešće prijavljuju liječnici za pacijente muškog spola, od čega je ozbiljnih 40%. Obzirom da je broj prijava od 2009. godine samo devetnaest, trebalo bi potaknuti zdravstvene djelatnike i pacijente na češće prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** The possibility of changing the classification of sildenafil from prescription to over the counter

**Objective:** In this study an analysis was made of suspected drug-related side effects with the active substance sildenafil received at the Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) in the period from 21 March 2009 to 20 April 2020.

**Patients and Methods:** The Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) was requested to provide information on suspected side effects for medicine containing the active substance sildenafil reported in Croatia. From the obtained data, the age and sex of the patient, the profession of the reporters, the severity of the adverse reaction and the adverse reactions listed according to the MedDRA classification by organ systems were analyzed.

**Results:** In the observed time period, a total of nineteen suspected adverse reactions were reported, of which fifteen cases were reported by males. Of the total number of reports, nine (47.37%) were characterized as serious side effects. Doctors reported 47.37%, pharmacists 31.58%, patients 15.79%, and other health professionals 5.26% of suspected side effects. Most patients belong to the age group of 30 to 70 years (73.68%). According to the MedDRA classification, the most suspected side effects were related to the group of nervous system disorders (18.37%), cardiac disorders (16.33%) and general disorders and reactions at the site of application (14.29%).

**Conclusion:** Side effects are mostly reported by doctors for male patients, of which 40% are serious. Given that the number of reports since 2009 is only nineteen, healthcare professionals and patients should be encouraged to report suspected adverse drug reactions more frequent