

**Медицински Университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна**

ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

Иванка Минкова Мутафова

„Проучване на потенциални лекарствени взаимодействия при използване на инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-инхибитори) при лечение на недребноклетъчен белодробен карцином“

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.3. Фармация

Докторска програма: „Фармакология, вкл. фармакокинетика и химиотерапия“

Научни ръководители:

Проф. Калоян Георгиев, д.ф.н

Проф. Евгени Григоров, д.ф

гр. Варна, 2025 г

Дисертационният труд съдържа 182 стандартни машинописни страници. Онагледен е с 50 фигури, 56 таблици и 2 приложения. Библиографската справка включва 219 източника, от които 17 на кирилица и 202 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден на разширен катедрен съвет на Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет по Фармация при Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“, проведен на 14.01.2025 г., и е насочен за публична защита пред Научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Доц. Мая Петрова Радева-Илиева, д.ф, Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна, Председател на Научното жури

2. Доц. Надежда Руменова Къркеселян, д.ф, Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

Резервен вътрешен член: Проф. Петко Пенков Маринов, д.м. Факултет „Фармация“ Медицински университет – Варна

Външни членове:

1. Проф. Илко Николаев Гетов, д.ф. Медицински университет – София

2. Доц. Христина Викторова Лебанова, д.ф. Факултет „Фармация“ Медицински университет – Плевен

3. Доц. Валентина Йовчева Белчева, д.ф Тракийски университет – Стара Загора

Резервен външен член: Проф. Теодора Светославова Ханджиева-Дърленска, д.м.н. – Медицински факултет, Медицински университет – София

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои онлайн на 29.04.2025 г. от 11.00 часа във Факултет по Фармация на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ:

I Въведение	5
II Цел и задачи.....	6
III Материали и методи.....	7
IV Резултати и дискусия.....	13
V Изводи.....	65
VI Научни приноси на дисертационния труд.....	67
VII Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд.....	68

Използвани съкращения:

РБД	Рак на белия дроб	LC	Lung cancer
НДКРБД	Недребноклетъчен рак на белия дроб	NSCLC	Non-small cell lung cancer
ФК	Фармакокинетика	PK	Pharmacokinetics
ФД	Фармакодинамика	PD	Pharmacodynamics
НЛР	Нежелана лекарствена реакция	ADR	Adverse drug reaction
TKI	Тирозин киназен инхибитор	TKI	Tyrosine kinase inhibitor
КХП	Кратка характеристика на продукта	SPC	Short product characteristics
EGFR	Рецептор за епидермалния растежен фактор	EGFR	Epidermal growth factor receptor
ЦНС	Централна нервна система	CNS	Central Nervous system
ГИТ	Гастро-интестинален тракт	GIT	Gastro-intestinal system
DDI	Лекарствено взаимодействие	DDI	Drug-drug interaction
pDDI	Потенциално лекарствено взаимодействие	pDDI	Potential drug-drug interaction
P-gp	P-гликопротеин	P-gp	P-glycoprotein
CYP	Цитохром P450	CYP	Cytochromes P450
BCRP	Протеин за резистентност към рак на гърдата	BCRP	Breast Cancer resistance protein
PPI	Инхибитор на протонната помпа	PPI	Proton pump inhibitor
PCAB	Калиево-конкурентен киселинен блокатор	PCAB	Potassium competitive acid blocker
OATP	Органичен анионен транспортер за полипептиди	OATP	Organic anion transporting polypeptide
OAT	Органичен анионен транспортер	OAT	Organic anion transporter
OCT	Органичен катионен транспортер	OCT	Organic cation transporter

I Въведение

Лечението на онкологичните заболявания е голямото предизвикателство, пред което са изправени медицината и фармацията през 21 век. Ракът на белия дроб (РБД) представлява злокачествено заболяване, произхождащо от тъканите на белия дроб и е водеща причина за смърт от онкологични заболявания в световен мащаб. В последните години, с напредъка в молекулярната диагностика, развитието на концепцията за персонализирана противотуморна терапия и все по-широкото прилагане в клиничната практика на таргетна и имунотерапия, беше постигнат значителен напредък в лечението на онкологичните заболявания включително и на РБД.

Откриването, анализът и оценката на фармацевтичните, фармакокинетичните и фармакодинамичните лекарствени взаимодействия е от изключително важно значение на всеки един етап от разработването на нови лекарства. В днешно време все повече внимание се отделя на компютризираните модели и симулации, които могат да изследват хипотези и да предскажат възможни механизми, свързани с лекарственото действие, лекарствените взаимодействия и нежеланите ефекти. Прилагането на тези модели води до значително съкращаване на времето за разработване и намалява разходите на фармацевтичните компании. В клиничната практика идентифицирането и оценката на потенциалните лекарствени взаимодействия има важно значение, тъй като едновременната употреба на няколко лекарства често води до повишен риск от нежелани реакции и може да компрометира лечението. С въвеждането на таргетната терапия в онкологията, медицинските специалисти се изправиха пред нови предизвикателства. От една страна, това са лекарства сравнително отскоро въведени в клиничната практика и недобре познати на медицинските специалисти като механизъм на действие, противопоказания, лекарствени взаимодействия, нежелани реакции. От друга страна, пациентите с онкологични заболявания имат нарушения на почти всички органи и функции като намалена обща телесна маса, анемичен синдром, промени в чернодробната и бъбречната функции, развитие на депресивни състояния, болков синдром. Много често пациентите имат и други придружаващи заболявания - сърдечно-съдови, белодробни, ендокринни и т.н. което води до едновременната употреба на голям брой лекарства – полифармация и допълнителен прием на специални храни, хранителни добавки и билкови продукти, които пациентите си предписват сами и без знанието на медицинските специалисти. Изброените по-горе фактори поставят разпознаването на клинично значимите лекарствени взаимодействия като едно от основните предизвикателства пред лекарите и фармацевтите в клиничната практика. Основната цел е да бъдат сведени до минимум нежеланите събития, свързани с лекарствени взаимодействия, и да се увеличи максимално клиничната ефикасност водеща до повишена обща преживяемост и подобро качество на живот.

В настоящият дисертационен труд се цели обобщаване на наличната и получената информация от използване на онлайн платформи за откриване на лекарствени взаимодействия и публично достъпни база данни за докладване на нежелани лекарствени реакции, която да обогати познанията в областта на лекарствените взаимодействия при лечението на недребноклетъчен белодробен карцином с инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-инхибитори).

II Цели и задачи

1. Цели

- Да се идентифицират и анализират потенциални лекарствени взаимодействия чрез специализирана дигитална платформа и да се установят докладвани нежелани лекарствени реакции (НЛР) с помощта на специализирани онлайн бази данни, при използването в клиничната практика на инхибитори на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR-инхибитори) за лечение на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКРБД).
- Вторична цел на дисертационния труд се явява оценката на връзката между докладваните НЛР и потенциалните лекарствени взаимодействия (pDDI) .

2. Задачи

За постигането на целта бяха поставени за изпълнение следните задачи:

1. Да се проучи и анализира епидемиологията, молекулярно-патологичното типизиране, включително онкогените водещи мутации при прилагана на пациенти таргетната терапия за лечение на НДКРБД.
2. Да се идентифицират потенциални EGFR-инхибитор - лекарство и лекарство -лекарство взаимодействия чрез използване на дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™.
3. Да се селектират тези лекарствени взаимодействия на комбинацията EGFR-инхибитор - лекарство, спадащи в рискови категории D и/или X и да се определи относителен дял на тежест на случаите на лекарствени взаимодействия към общия брой случаи с НЛР докладвани в EudraVigilance.
4. Да се анализират често използвани в клиничната практика лекарства с риск от лекарствени взаимодействия при едновременна употреба с EGFR-инхибитори.
5. Да се оцени връзката между броя на лекарствата, възрастта и пола на пациентите и потенциалните лекарствени взаимодействия, спадащи в рискови категории D и/или X.
6. Да се анализират потенциалните НЛР докладвани в EudraVigilance при употреба на EGFR-инхибитор:
 - към общия брой случаи с НЛР докладвани в EudraVigilance
 - към броя НЛР ПРИ случаите само с употреба на EGFR-инхибитор
 - към броя НЛР при случаите EGFR-инхибитор - лекарствени комбинации, когато има идентифицирани EGFR-инхибитор - лекарство взаимодействия от рискова категория D и/или X.
7. Да се открие и изследва възможната взаимовръзка между идентифицираните потенциални лекарствени взаимодействия и докладвани НЛР.

III Материали и методи

Идентифицирането, анализирането и оценката на лекарство-лекарство взаимодействия в клиничната практика е от съществено значение за терапевтичния процес и неговия изход. Търсенето на желани лекарствени взаимодействия, а от друга страна – избягването на развитието на нежелани лекарствени реакции, токсичност и дори загуба на терапевтичен ефект, е част от ежедневната работа на медицинските специалисти при лечението на пациенти с онкологични заболявания с оглед постигане на поставените цели, а именно – излекуване, ремисия или адекватни палиативни грижи с оглед подобряване на качеството на живот. За оценка на лекарствените взаимодействия, приложение намират няколко специализирани дигитални платформи, които са достъпни онлайн и съдържат достоверни бази данни.

Обект на изследването е информацията, събрана, обобщена и анализирана от Европейската база данни с докладвани подозирани нежелани лекарствени реакции EudraVigilance. Дефиниран е предварително определен времеви период, който се отнася само за разрешените и налични за употреба в клиничната практика лекарства, насочени срещу рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) при пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД). Направена е оценка на вероятността за взаимодействия с помощта на една от най-често използваната дигитална платформа за лекарствени взаимодействия – UpToDate® Lexidrug™ и е оценено дали има възможна взаимовръзка между докладваните нежелани лекарствени реакции и идентифицираните такива.

Използвани източници на научна фармакологична информация

1.1 Дигитална платформа за анализ на лекарство-лекарство взаимодействия

За идентификацията и анализа на потенциални лекарство-лекарство взаимодействия беше използвана дигиталната платформа UpToDate® и приложението към нея на Lexicomp® Drug Interactions (Wolters Kluwer, Hudson, OH, USA) [достъпна на сайта: <http://www.uptodate.com>], след закупуване на едногодишен лиценз за достъп. Програмата класифицира лекарствените взаимодействия в следните групи:

- Според степента на риска потенциалните лекарство-лекарство взаимодействия се класифицират в следните категории:
 - категория А (липса на известни взаимодействия)
 - категория В (без необходимост от предприемане на някакво действие)
 - категория С (необходимост от мониторинг на терапията)
 - категория D (необходимо е преразглеждане и промяна на терапията)
 - категория Х (избягване на дадената комбинация)
- Според тежестта на взаимодействието, потенциалните лекарство-лекарство взаимодействия се класифицират като:
 - тежки (major)
 - умерени (moderate)
 - незначителни (minor)
 - липса на класифициране в предните групи

1.2 База данни за нежелани лекарствени реакции (НЛР), създадена и управлявана от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА)

EudraVigilance е системата за наблюдение, управление и анализ на информация за подозирани нежелани реакции към лекарства, които са разрешени или се изследват в клинични изпитвания в Европейското икономическо пространство (ЕИП). Тя е създадена и управлявана от ЕМА. В разработването на дисертационния труд, бяха използвани Line Listings Reports (Списъци с докладвани случаи) от публичния ресурс на EudraVigilance със свободен достъп. (Фиг. 1) Всеки Line Listing Report съдържа информация за съвкупността от случаи на докладвани подозирани НЛР за избран период от време. Подаденото съобщение има индивидуален номер в системата и дата на първоначално генериране. За всеки случай се събира информация за докладващия – здравен специалист или немедицинско лице, и дали случая е от европейското икономическо пространство. При налична информация съобщителя може да посочи и литературен източник, свързан с докладваната НЛР. Line Listing Report съдържа минимална демографска информация за пациента - пол и посочване на възрастова група, като докладващия може и да не предостави тази информация. Докладват се всички подозирани нежелани лекарствени реакции, като където е налична информация и докладващия иска да я предостави се съобщават продължителност, изход и сериозност. Докладва се терапията, която приема пациента, като за всяко лекарство се посочва индикация, продължителност на лечението, дозов режим, фармацевтична форма, път на въвеждане, предприето действие спрямо лекарството. За всеки докладван случай се генерира т.нар „Формуляр за индивидуален доклад за безопасност“ (Фиг. 2) който съдържа цялата докладвана информация.

При разработването на дисертацията, бяха прегледани и проучени ретроспективно Line Listing Report за тригодишен период (от 2021 г. до 2023 г.) за подозирани нежелани лекарствени реакции към 5 (пет) различни EGFR-инхибитора (ерлотиниб, гефитиниб, афатиниб, дакомитиниб, осимертиниб).

Line Listing Report
Time run: 13/01/2025 21:32:57

EU Local Number	EV Gateway Receipt Date	Report Type	Primary Source Qualification	Primary Source Country for Regulatory Purposes	Literature Reference	Patient Age Group	Patient Age Group (as per reporter)	Patient Sex	Parent Child Report	Reaction List PT (Duration - Outcome - Seriousness Criteria)	Suspect/Interacting Drug List (Drug Char - Indication PT - Action taken - [Duration - Dose - Route])	Concomitant/Not Administered Drug List (Drug Char - Indication PT - Action taken - [Duration - Dose - Route])	ICSR Form
EU-EC-10018597230	27/12/2024	Spontaneous	Non-Healthcare Professional	Non-European Economic Area	Not available	18-64 Years	Not Specified	Female	No	Mucocutaneous disorder (n/a - Unknown -), Mucosal inflammation (n/a - Unknown -), Neuropathy peripheral (n/a - Unknown - Other Medically Important Condition), Paronychia (n/a - Unknown -), Skin disorder (n/a - Unknown -)	DACOMITINIB [DACOMITINIB] (S - Lung adenocarcinoma - Drug withdrawn - [n/a - 15mg - Oral use - More in ICSR])	[MEGESTROL ACETATE] (C - n/a - n/a - [n/a - 160mg - n/a])	ICSR

Фиг. 1 Пример за докладван един случай с подозирани НЛР към дакомитиниб и придружаваща терапия в EudraVigilance

EVPM ICSR(s)		Individual Case Safety Report Form		EudraVigilance	
General Information					
EudraVigilance Local Report Number	EU-EC-10018597230				
Sender Type	Health professional				
Sender's Organisation	PFIZER S.R.L.				
Type of Report	Spontaneous				
Primary source country	Non-European Economic Area				
Reporter's qualification	Non-Healthcare Professional				
Case serious?	Yes				
Patient					
Age Group	Age Group (as per reporter)		Sex		
18-64 Years			Female		
Reaction / Event					
MedDRA LLT	Duration	Outcome	Seriousness ¹		
Mucocutaneous disorder		Unknown			
Mucositis		Unknown			
Skin disorder		Unknown			
Paronychia		Unknown			
Chemotherapy induced peripheral neuropathy		Unknown	other		
Drug Information					
Role ²	Drug	Duration	Dose	Units in Interval	Action taken
S	DACOMITINIB - DACOMITINIB		15.0 mg	Days	Drug withdrawn
S	DACOMITINIB - DACOMITINIB		30.0 mg	Days	Drug withdrawn
C	- MEGESTROL ACETATE		160.0 mg		
Drug Information (cont.)					
Info ³	Drug	Indication	Pharm. Form	Route of Admin.	
	DACOMITINIB - DACOMITINIB	Lung adenocarcinoma	Tablet	Oral use	
	DACOMITINIB - DACOMITINIB	Lung adenocarcinoma	Tablet	Oral use	
	- MEGESTROL ACETATE	N/A			

Фиг. 2. Формуляр за индивидуален доклад за безопасност

2. Дизайн на изследването

Бяха установени и прегледани общо 8169 докладвани случаи в EudraVigilance, както следва: 656 случаи за ерлотиниб, 692 случаи за гефитиниб, 778 случаи за афатиниб, 276 случаи за дакомитиниб и 5767 случаи за осимертиниб за период от три години – 2021 г., 2022 г. и 2023 г.

С оглед изпълнението на задачи 5 и 6, всички 8169 случаи бяха разпределени в 3 (три) групи според общия брой на приеманите лекарства и според всички докладвани случаи на подозирани нежелани реакции както следва: 1) приемани под 5 лекарства; 2) приемани между 5 и 7 лекарства; 3) приемани повече от 7 лекарства. За всеки един случай са изброени по брой докладваните подозирани нежелани лекарствени реакции.

От всички 8169 случаи докладвани в Eudravigilance са извадени от анализа следните открити съобщения:

- при които EGFR-инхибитори са приемани с индикация, различна от рак на белия дроб или индикацията не е посочена (n= 1 772)
- при които EGFR-инхибиторите са прилагани в комбинация с класическа химиотерапия или в комбинация с имунотерапия (n = 862)
- Всички случаи, при които е докладвана едновременно употреба на 2 или повече EGFR инхибитора (n = 415)

В дигиталната платформа UpToDate[®] Lexidrug[™], след направения подбор, финално бяха анализирани 5120 случаи (доклада).

След обработка на данните и установяване на лекарство-лекарство взаимодействията на EGFR-инхибиторите в дигиталната платформа, бяха извадени от анализа следните случаи:

- Тези при които не се наблюдават лекарствени взаимодействия (n = 344)
- Лекарствената комбинация не може да бъде анализирана в дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™, защото липсва информация за едно или повече лекарства от комбинацията, вкл. от растителен или животински произход (n = 105)
- Лекарствената комбинация от 2 или повече тирозинкиназни инхибитора TKI (EGFR-инхибитор от групата и/или друг вид TKI)* (n = 108).

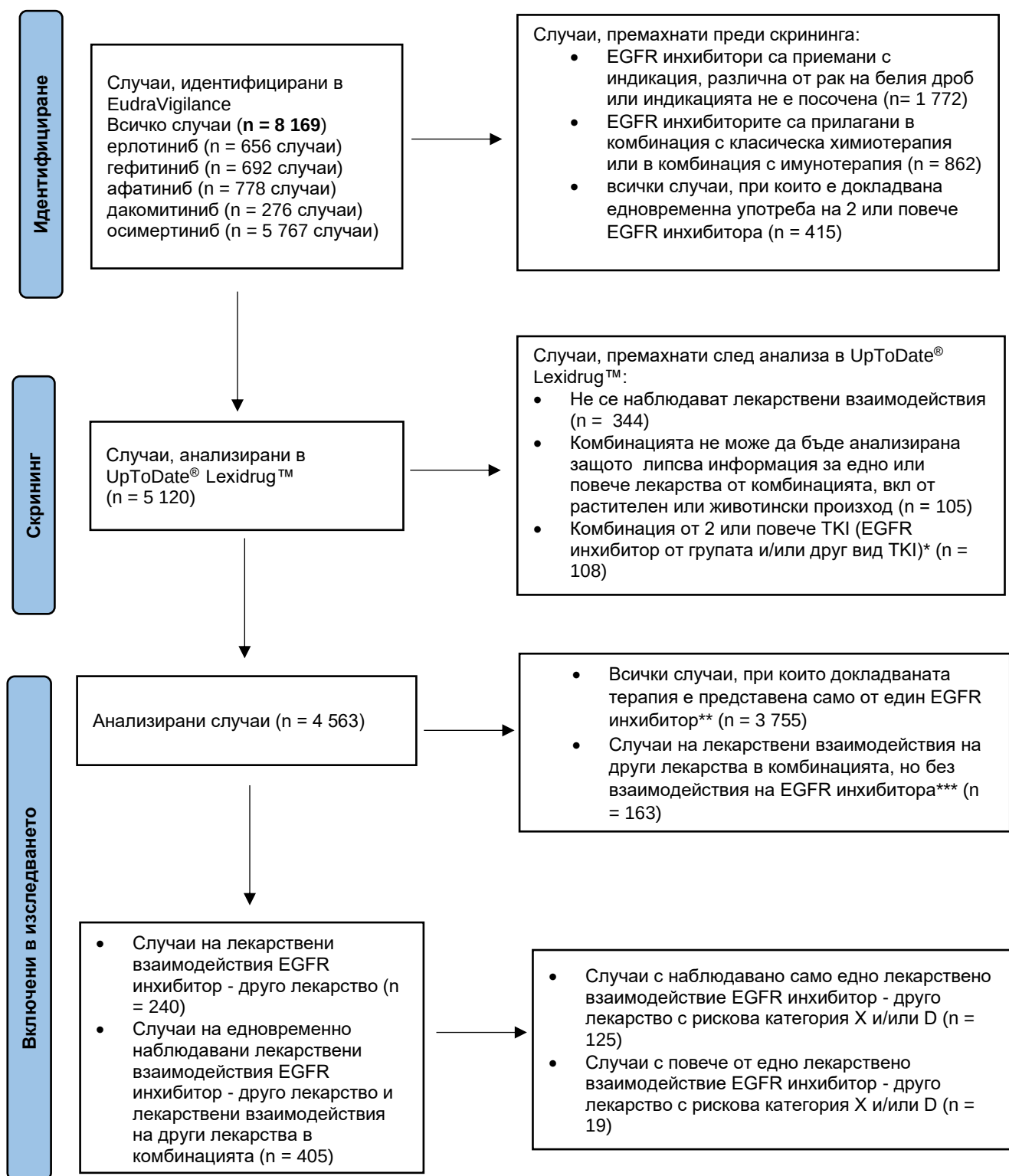
Бяха анализирани и разпределени по групи общо 4563 случая. В две от тези групи не бяха наблюдавани лекарствени взаимодействия с участието на EGFR-инхибитор, но бяха използвани за сравнителен анализ, както следва:

- Всички случаи, при които докладваната терапия е представена само от един EGFR-инхибитор** (n = 3 755) Тези случаи влизат в анализа за брой докладвани НЛР (Задача 6)
- Всички случаи на лекарствени взаимодействия на други лекарства в комбинацията, но без взаимодействия на EGFR-инхибитора*** (n = 163). Тези случаи влизат в анализа за идентифициране на потенциални EGFR-инхибитор-лекарство и лекарство-лекарство взаимодействия чрез използване на дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™. (Задача 2)

Останалите случаи бяха разделени на 2 групи:

- Всички случаи на лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор - друго лекарство (n = 240)
- Всички случаи на едновременно наблюдавани лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор - друго лекарство и лекарствени взаимодействия на други лекарства в комбинацията (n = 405)

От тези две групи бяха отделени за анализ всички случаи с наблюдавано само едно лекарствено взаимодействие EGFR-инхибитор - друго лекарство с рискова категория X и/или D (n = 125) и всички случаи с повече от едно лекарствено взаимодействие EGFR инхибитор - друго лекарство с рискова категория X и/или D (n = 19) т.е бяха селектирани за анализ 144 случаи с наблюдавани лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор - друго лекарство с рискова категория X и/или D.



Фиг. 3. Селектиране на популацията от докладвани случаи за провеждане на изследването

* Анализирани са случаите, при които има втора неоплазма, различна от рак на белия дроб и лекувана с TKI.

** Всички случаи, при които докладваната терапия е представена само от един EGFR инхибитор влизат в анализа за среден брой докладвани НЛР

*** Случаите на лекарствени взаимодействия на други лекарства в комбинацията, но без взаимодействия на EGFR инхибитора влизат в анализа за идентифициране на потенциални EGFR-инхибитор-лекарство и лекарство-лекарство взаимодействия чрез използване на дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™.

Статистически дизайн и анализ на данните

За анализиране на данните е използвано описателно статистическо изследване. Чрез описателното (ситуационно) статистическо изследване се охарактеризира състоянието на изследвания обект, с оглед разкриване на съществуващи проблеми и противоречия. Данните са представени в абсолютно изражение (като число) и в проценти, резултатите като средни стойности, стандартно отклонение, коефициент на вариация (%). Беше изчислен коефициентът на контингенция (на взаимна свързаност) на Пирсън за измерване на силата на асоциацията между две променливи (пол и възраст).

За нагледно представяне на резултатите от статистическия анализ са използвани графични изображения като плоскостни диаграми, линейни диаграми, структурни изображения. Програмите използвани за статистическата обработка – Excel 2010 (Microsoft Office, USA) и GraphPad Prism версия 8.0.1 (GraphPad Software, USA).

IV Резултати и дискусия

1. Демографска характеристика на пациентите

Демографските характеристики на пациентите за изследвания период от време (2021 – 2023) показват сходни характеристики - и през трите години преобладава женския пол, най-многочислената възрастова група и за двата пола е 65 – 85 години и средната възраст на пациентите е сходна. (Табл. 1)

Демографските характеристики на селектираните пациенти за 2021 г. показват разпределение по пол, мъже спрямо жени 1:1.7. Според възрастта, по-голямата част от пациентите са в групата на възрастните хора (между 65 и 85 години) – 952 (37.75%), а броят на тези над 85 години е 116 (4.36%). Средната възраст на пациентите е 62.7 години.

Табл. 1 Демографска характеристика на пациентите

Демографска характеристика на пациентите	Брой, честота (%) 2021 г. (n = 2663)	Брой, честота (%) 2022 г. (n = 2669)	Брой, честота (%) 2023 г. (n = 2837)
Пол			
Мъже	903 (33.91 %)	835 (31.29 %)	932 (32.85 %)
Жени	1559 (58.55 %)	1586 (59.42 %)	1641 (57.84 %)
Години			
18-64	711 (26.70%)	759 (28.44%)	724 (25.52%)
65-85	952 (35.75%)	972 (36.42%)	1054 (37.15%)
> 85	116 (4.36 %)	97 (3.63%)	90 (3.17%)
Средна възраст (години)	62.7	61.9	62.8

Демографските характеристики на селектираните пациенти за 2022 г. показват почти идентично разпределение по показателите както при 2021 г. По отношение на пола, съотношението мъже спрямо жени е 1:1.89. Според възрастта по-голямата част от пациентите са в групата на възрастните хора (между 65 и 85 г.) – 972 (36.42%), а броят на тези над 85 години е 97 (3.63%). Средната възраст на пациентите е 61.9 години

Демографските характеристики на селектираните пациенти за 2023 г. показват почти идентично разпределение по показателите както при 2021 г. и 2022 г. По отношение на пола съотношението мъже спрямо жени е 1:1.76. Според възрастта, по-голямата част от пациентите са в групата на възрастните хора (между 65 и 85 г.) – 1054 (37.15%), а броят на тези над 85 години е 90 (3.17%).

При анализиране на демографските данни в EudraVigilance се оказа, че възрастта не е докладвана при значително голям процент от пациентите: 820 (30.79%) за 2021 г., 840 (31.47%) за 2022 г. и 961 (33.87%) за 2023 г. Полът не е бил докладван при 201 (7.54%) пациенти за 2021 г., 249 (9.33%) пациенти за 2022 г., и 262 (9.24%) пациенти за 2023 г.

Демографските характеристики на пациентите за изследвания период от време (2021 – 2023) показват сходни характеристики - и през трите години преобладава женския пол, най-многочислената възрастова група и за двата пола е 65 – 85 години и средната възраст на пациентите е сходна – 62 години.

Прегледани са общо 8169 случая, докладвани за три години (2021, 2022 и 2023) в EudraVigilance за подозирани нежелани лекарствени реакции към EGFR инхибитор (Табл. 2 Фиг. 4)

Табл. 2 Брой случаи докладвани за съответния EGFR-инхибитор и общ брой случаи, докладвани в EudraVigilance за разглеждания период 2021 г. – 2023 г. Най-много случаи бяха докладвани при употребата на EGFR-инхибитор от трето поколение – осимертиниб, а най-малко случаи – за дакомитиниб, EGFR-инхибитор от второ поколение.

Лекарство	Година			Общ брой докладвани случаи
	2021	2022	2023	
Ерлотиниб	248	217	191	658
Гефитиниб	270	220	202	692
Афатиниб	395	185	198	778
Дакомитиниб	68	108	100	276
Осимертиниб	1682	1939	2146	5767
				8169



Фиг. 4. Брой случаи докладвани за съответния EGFR-инхибитор в EudraVigilance за разглеждания период 2021 г. – 2023 г.

За наблюдавания период, най-много случаи са докладвани за осимертиниб – общо 5767, а най-малко случаи – за дакомитиниб общо 276. За EGFR-инхибиторите от първо поколение са докладвани както следва – 658 случаи за ерлотиниб и 692 случаи за гефитиниб. За афатиниб (EGFR-инхибитор от второ поколение) са докладвани общо 778 случаи.

При анализ на броя на докладваните случаи се забелява, че за осимертиниб, броят на докладваните случаи се увеличава, като най-малко случаи са докладвани през 2021г. – 1682, с увеличение през 2022 г. -1939 и най-много случаи са докладвани през 2023 г. – 2146 случаи. В същото време се наблюдава намаляване на докладваните случаи за EGFR-инхибиторите от първо поколение и афатиниб (EGFR-инхибитор от второ поколение), например за ерлотиниб са докладвани 248 случаи през 2021 г., а за 2023 г. – 191 случаи; за гефитиниб са докладвани 270 случаи през 2021 г., а за 2023 г. – 202 случаи.

2. Идентифициране на потенциални EGFR-инхибитор-лекарство и лекарство-лекарство взаимодействия чрез използване на дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™

Една от възможностите на дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™ е да показва списък на резултатите от взаимодействия за едно лекарство. Всяко едно от анализиранията лекарства беше проверено за потенциални лекарствени взаимодействия с други лекарства и съответното взаимодействие беше класифицирано по степен на риска в една от петте рискови категории (X, D, C, B и A). (Табл. 3)

От изследваните EGFR-инхибитори, дакомитиниб и осимертиниб показват най-много потенциални лекарствени взаимодействия с рискова категория X (избягване на комбинацията) – при комбиниране със 17 лекарства, докато афатиниб и гефитиниб имат лекарствени взаимодействия с рискова категория X с 4, респективно - с 1 лекарство.

С рискова категория D (необходима е промяна на терапията), лекарствени комбинации се наблюдават най-много при ерлотиниб – при едновременно употреба с 84 лекарства, докато за афатиниб този брой лекарства е 70, а за осимертиниб – 58 лекарства.

Най-много потенциални лекарствени взаимодействия са наблюдавани с рискова категория C (мониториране на терапията), като за осимертиниб са възможни лекарствени взаимодействия с рискова категория C със 122 лекарства при комбинираното им приложение, за дакомитиниб – при едновременно употреба с 63 лекарства, докато значително по-малък брой - 30 лекарства, водят до рискова категория C при едновременно приложение с афатиниб.

С най-голям брой лекарства при едновременно приложение може да има лекарствени взаимодействия осимертиниб – общо 365 лекарства при комбинирано приложение с осимертиниб могат да доведат до лекарство-лекарство взаимодействие от различна категория. EGFR-инхибиторите от първа генерация - ерлотиниб и гефитиниб, могат да имат лекарствени взаимодействия с общо 156 и 125 лекарства съответно. EGFR-инхибиторите от втора генерация афатиниб и дакомитиниб – със общо 104 и 112 лекарства съответно.

Табл. 3: Брой лекарства, с възможни лекарствени взаимодействия с EGFR- инхибитори разпределени по рискови категории според UpToDate® Lexidrug™. Няма информация за лекарствени взаимодействия категория A

	Брой лекарства с възможни лекарствени взаимодействия с EGFR- инхибитори разпределени по рискови категории според UpToDate® Lexidrug™				
EGFR - инхибитор	Категория X	Категория D	Категория C	Категория B	ОБЩО
Ерлотиниб	13	84	55	4	156
Гефитиниб	1	41	59	24	125
Афатиниб	4	70	30	0	104
Дакомитиниб	17	22	63	10	112
Осимертиниб	17	58	122	168	365

2.1 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на ерлотиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™

За ерлотиниб в EudraVigilance са докладвани общо 658 случаи с подозирани нежелани реакции лекарствени, разпределени за 3 години както следва: за 2021 г. – 248 случаи, за 2022 г. – 217 случаи и 2023 г. – 191 случаи. От тях бяха селектирани всички случаи, където има лекарствени взаимодействия ерлотиниб – лекарство (изключени са случаите при които в лекарствената терапия има лекарства, използвани за химиотерапия, имунотерапия или тирозинкиназен инхибитор, насочен срещу друг вид рецептор) и всички случаи, където има наблюдавани

лекарствени взаимодействия на други лекарства в комбинираната терапия с ерлотиниб, но не се наблюдават лекарствени взаимодействия с участието на ерлотиниб.

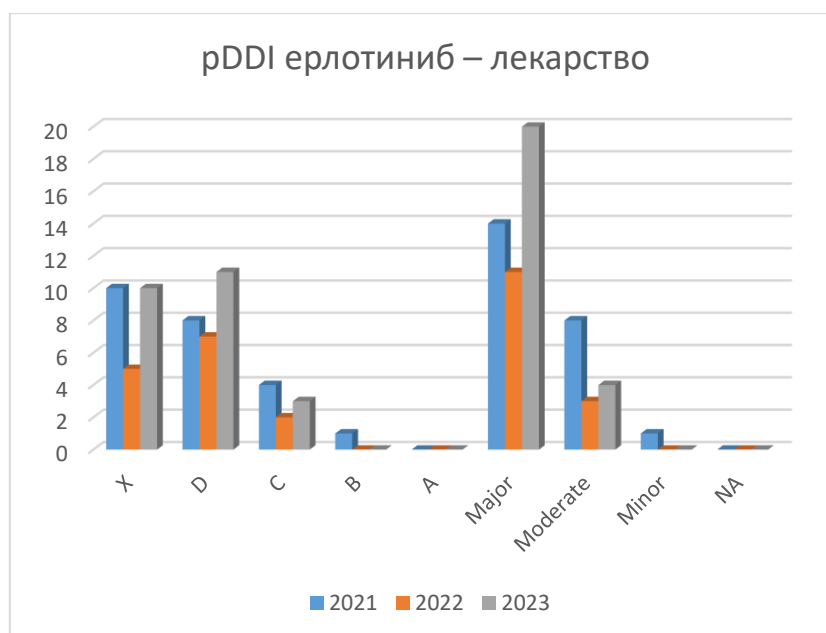
Трябва да се отбележи, че в повечето селектирани случаи се наблюдават повече от едно лекарствено взаимодействие от различна рискова категория и с различна тежест.

За разглеждания период за ерлотиниб са идентифицирани 25 потенциални лекарствени взаимодействия по критерии рискова категория X (избягване на комбинацията), както следва: 10 лекарствени взаимодействия за 2021 г., 5 за 2022 г. и 10 за 2023 г. и 26 потенциални лекарствени взаимодействия, оценени като рискова категория D (необходимо е промяна на терапията) както следва: 8 потенциални лекарствени взаимодействия за 2021 г., 7 за 2022 г. и съответно 11 за 2023 г. Сравнително малък брой потенциални лекарствени взаимодействия ерлотиниб – лекарство са идентифицирани от рискова категория C (мониториране на терапията) – 4 за 2021 г., 2 за 2022 г. и 3 за 2023 г. Само 1 лекарствено взаимодействие с ерлотиниб от рискова категория B е отбелязано (2021 г.).

Дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™ класифицира лекарствените взаимодействия въз основа на тежестта на взаимодействието като тежки, умерени, незначителни и неклассифицирани. Въз основа на тази класификация, най-много потенциални лекарствени взаимодействия ерлотиниб – лекарство са в групата на тежките общо 45, а най-много наблюдавани за 2023 - 20, докато като умерени по тежест потенциални ерлотиниб-лекарство взаимодействия са оценени общо 15. (Табл.4, Фиг. 5)

Табл. 4 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на ерлотиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
pDDI ерлотиниб – лекарство	2021	10	8	4	1	0	14	8	1	0
	2022	5	7	2	0	0	11	3	0	0
	2023	10	11	3	0	0	20	4	0	0

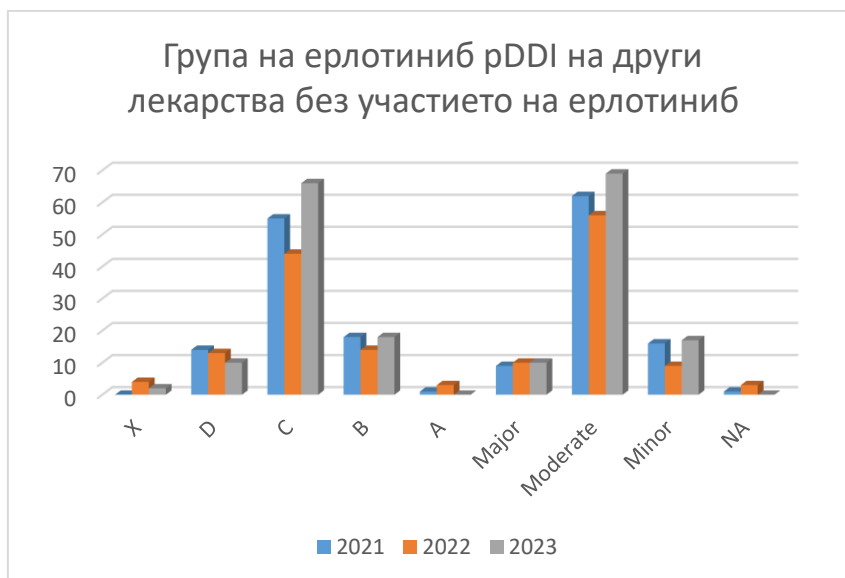


Фиг.5 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на ерлотиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

При анализиране на потенциалните лекарствени взаимодействия между други лекарства в комбинираната терапия на ерлотиниб, но без участието на ерлотиниб, прави впечатление, че се наблюдават повече лекарствени взаимодействия със степен на риска категория С (мониториране на терапията) и категория В (не е необходима промяна по отношение на терапията). По отношение тежестта на лекарственото взаимодействие, най-много са умерените по тежест, общо 187 с най-голям брой наблюдавани през 2023 г. – 69 случая, докато тежки потенциални лекарство-лекарство взаимодействия са наблюдавани общо 29 (9 за 2021 г., 10 за 2022 г. и 10 за 2023 г.). (Табл. 5, Фиг. 6)

Табл. 5 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на ерлотиниб, но без ерлотиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
Група на ерлотиниб pDDI други лекарства	2021	0	14	55	18	1	9	62	16	1
	2022	4	13	44	14	3	10	56	9	3
	2023	2	10	66	18	0	10	69	17	0



Фиг. 6 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на ерлотиниб, но без ерлотиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

2.2 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на гефитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™

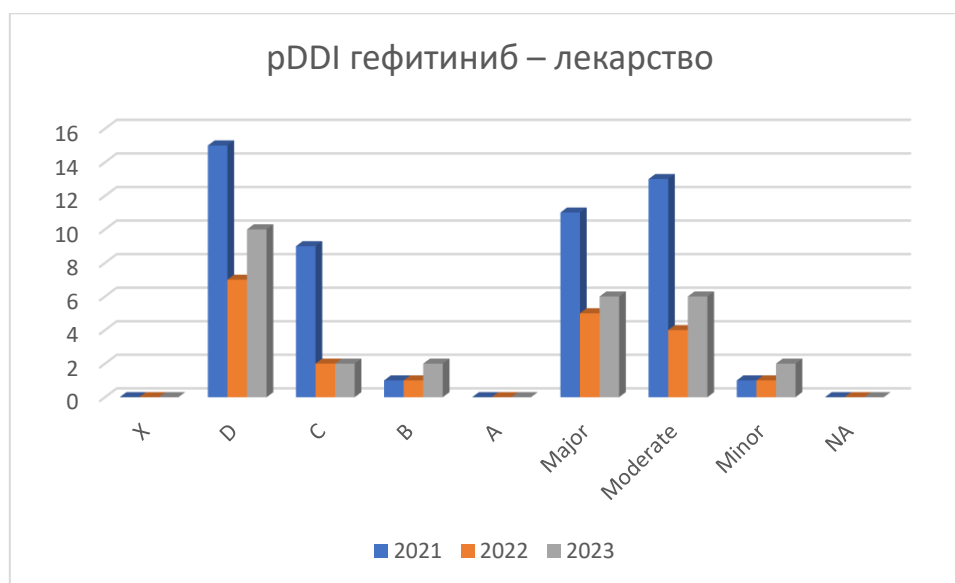
За гефитиниб в EudraVigilance са докладвани общо 692 случая с подозирани нежелани лекарствени реакции, разпределени за 3 години както следва: за 2021 г. – 270 случая, за 2022 г. – 220 случая и за 2023 г. – 202 случая. От тях бяха селектирани всички случаи, където има лекарствени взаимодействия гефитиниб – лекарство (изключени са случаите при които в лекарствената терапия има лекарства, използвани за химиотерапия, имунотерапия или тирозинкиназен инхибитор, насочен срещу друг вид рецептор) и всички случаи, където има наблюдавани лекарствени взаимодействия на други лекарства в комбинираната терапия с гефитиниб, но не се наблюдават лекарствени взаимодействия с участието на гефитиниб. (Табл. 6, Фиг. 7)

За разлика от ерлотиниб, при случаите с гефитиниб не бяха идентифицирани лекарствени взаимодействия рискова категория X (избягване на комбинацията). За разглеждания период, 32 потенциални лекарствени взаимодействия гефитиниб – лекарство бяха оценени като рискова категория D (необходима е промяна на терапията) както следва: 15 потенциални лекарствени взаимодействия през 2021 г., 7 потенциални лекарствени взаимодействия през 2022 г. и съответно - 10 потенциални лекарствени взаимодействия през 2023 г. Бяха идентифицирани сравнително малък брой потенциални лекарствени взаимодействия гефитиниб – лекарство с рискова категория C (мониториране на терапията) – общо 13 за целия период и разпределени по години както следва: 9 за 2021 г., 2 за 2022 г. и 2 за 2023 г. За изследвания период са идентифицирани 4 потенциални лекарствени взаимодействия с гефитиниб от рискова категория B.

По отношение оценка на тежестта, умерените по тежест потенциални EGFR-инхибитор - лекарство взаимодействия са общо 23 (13 за 2021 г., 4 за 2022 г. и 6 за 2023г), докато тежките потенциални гефитиниб - лекарство взаимодействия са общо 22 (11 за 2021 г., 5 за 2022 г. и 6 за 2023 г).

Табл. 6 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на гефитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
pDDI гефитиниб – лекарство	2021	0	15	9	1	0	11	13	1	0
	2022	0	7	2	1	0	5	4	1	0
	2023	0	10	2	2	0	6	6	2	0



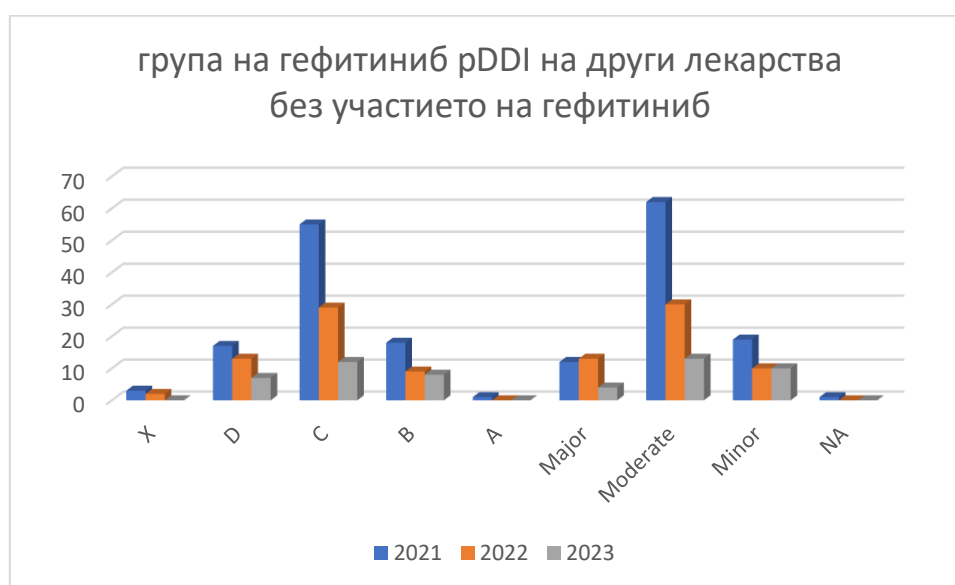
Фиг. 7 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на гефитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

При анализиране на потенциалните лекарствени взаимодействия между други лекарства в комбинираната терапия на гефитиниб, но без участието на гефитиниб, бяха идентифицирани най-много лекарство-лекарство взаимодействия с рискова категория C (мониториране на терапията) – общо 96 за целия период и разпределени по години както следва: 55 за 2021 г., 29 за 2022 г. и 12 за 2023 г.. Само 5 бяха идентифицираните потенциални лекарство-лекарство взаимодействия с рискова категория X (избягване на комбинацията). С рискова категория D

(необходима е промяна на терапията) – бяха идентифицирани общо 37 за целия период и разпределени по години както следва: 17 за 2021 г., 13 за 2022 г. и 7 за 2023 г.. По отношение на тежестта на лекарствените взаимодействия, общо бяха идентифицирани 29 тежки потенциални лекарство-лекарство взаимодействия: 12 за 2021 г., 13 за 2022 г. и 4 за 2023 г., Умерените по тежест са общо 105 за трите разглеждани години. (Табл. 7, Фиг. 8)

Табл. 7 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на гефитиниб, но без гефитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
група на гефитиниб рDDI други лекарства	2021	3	17	55	18	1	12	62	19	1
	2022	2	13	29	9	0	13	30	10	0
	2023	0	7	12	8	0	4	13	10	0



Фиг. 8 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на гефитиниб, но без гефитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

2.3 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на афатиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™

В EudraVigilance са докладвани общо 778 случаи на подозирани нежелани лекарствени реакции с афатиниб, разпределени за 3 години както следва: за 2021 г. – 395 случаи, за 2022 г. – 185 случаи и за 2023 г. – 198 случаи.

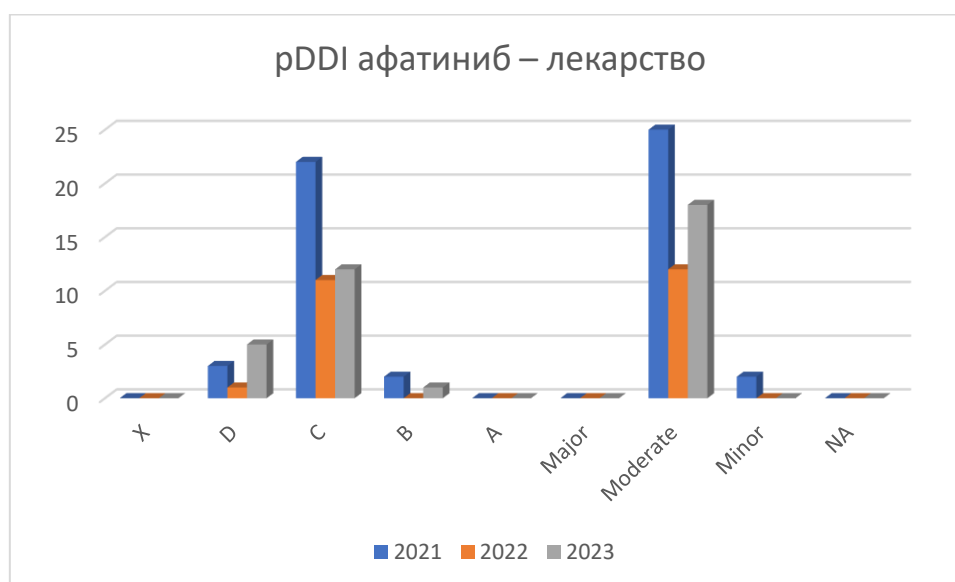
Бяха селектирани случаи с наблюдавани потенциални лекарствени взаимодействия при едновременно употреба на афатиниб с друго лекарство (изключени са случаите при които в лекарствената терапия има лекарства, използвани за химиотерапия, имунотерапия или тирозинкиназен инхибитор, насочен срещу друг вид рецептор) и всички случаи, където има наблюдавани потенциални лекарствени взаимодействия на други лекарства в комбинираната терапия с гефитиниб, но не се наблюдават лекарствени взаимодействия с участието на гефитиниб. (Табл. 8, Фиг. 9)

Не бяха идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия с участието на афатиниб и с рисковата категория X (избягване на комбинацията). За разглеждания период от три години бяха идентифицирани 8 потенциални лекарствени взаимодействия афатиниб – лекарство с

рискова категория D (необходима промяна на терапията) както следва: 3 потенциални лекарствени взаимодействия за 2021 г., 1 за 2022 г. и съответно 5 потенциални лекарствени взаимодействия за 2023 г. Сравнително по-голям брой потенциални лекарствени взаимодействия афатиниб – лекарство са идентифицирани от рискова категория C (мониториране на терапията) – 22 за 2021 г., 11 за 2022 г. и 12 за 2023 г. (общо 45 за разглеждания период от 3 години). За изследвания период бяха идентифицирани само 3 лекарствени взаимодействия с афатиниб от рискова категория B.

Табл. 8 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на афатиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
pDDI афатиниб – лекарство	2021	0	3	22	2	0	0	25	2	0
	2022	0	1	11	0	0	0	12	0	0
	2023	0	5	12	1	0	0	18	0	0



Фиг. 9. Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на афатиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

По отношение оценка на тежестта, почти всички (55) потенциални афатиниб - лекарство лекарствени взаимодействия са оценени като умерени, докато тежки потенциални афатиниб - лекарство лекарствени взаимодействия не бяха наблюдавани.

При анализиране на потенциалните лекарствени взаимодействия между други лекарства в комбинираната терапия на афатиниб, но без участието на афатиниб бяха наблюдавани 13 потенциални лекарство-лекарство взаимодействия от рискова категория X с препоръка избягване на комбинацията, както следва: по 6 за 2021 г. и 2023 г. и само 1 за 2022 г. Най-много бяха наблюдавани потенциални лекарствени взаимодействия с рискова категория C (мониториране на терапията) – 205. Сравнително по-малък брой потенциални лекарство-лекарство взаимодействия бяха оценени като рискова категория D (необходима промяна на терапията) както следва – общия брой за трите наблюдавани години беше 77: 29 лекарство-лекарство взаимодействия за 2021 г., 17 за 2022 г. и съответно 31 лекарство-лекарство взаимодействия за 2023 г. По отношение оценка на тежестта, почти всички потенциални

лекарство-лекарство взаимодействия бяха оценени като умерени (при 254 случаи), докато тежки потенциални лекарство-лекарство взаимодействия са наблюдавани при 51 случаи. (Табл. 9, Фиг. 10)

Табл. 9 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на афатиниб, но без афатиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
Група на афатиниб pDDI други лекарства	2021	6	29	103	39	0	17	121	39	0
	2022	1	17	47	26	0	13	60	18	0
	2023	6	31	55	19	0	21	73	17	0



Фиг. 10. Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на афатиниб, но без афатиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

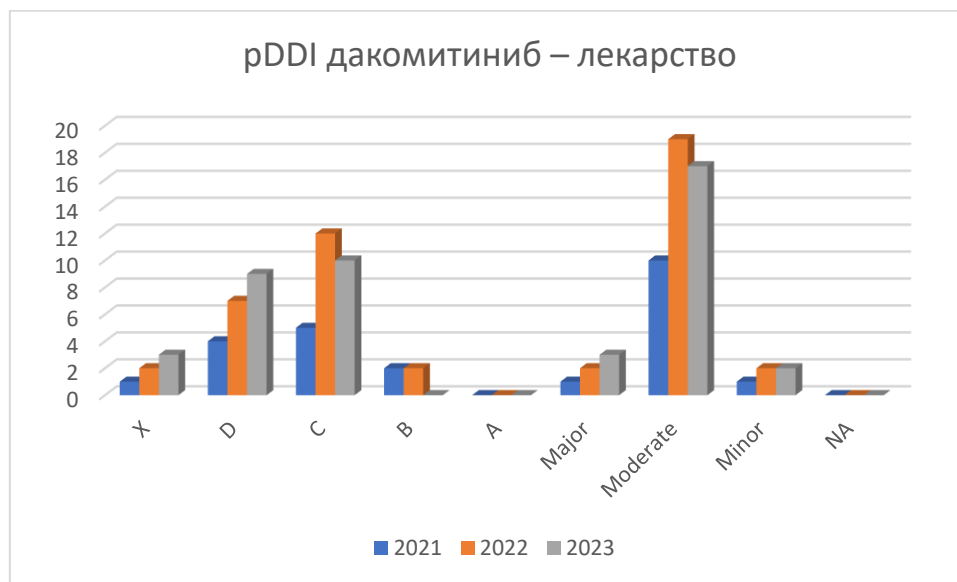
2.4 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на дакомитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™

В EudraVigilance за дакомитиниб са докладвани общо 276 случаи с подозирани нежелани лекарствени реакции, разпределени за 3 години както следва: за 2021 г. – 68 случаи, за 2022 г. – 108 случаи и за 2023 г. – 100 случаи.

При селектираните случаи, където се наблюдават потенциални лекарствени взаимодействия при едновременно употреба на дакомитиниб с друго лекарство (бяха изключени случаите при които в лекарствената терапия има лекарства, използвани за химиотерапия, имунотерапия или тирозинкиназен инхибитор, насочен срещу друг вид рецептор), за наблюдавания период бяха идентифицирани общо 6 потенциални лекарствени взаимодействия дакомитиниб – лекарство по отношение на оценката на риска от категория X (избягване на комбинацията), разпределени по години както следва: 1 лекарство-лекарство взаимодействие за 2021 г., 2 за 2022 г. и съответно 3 лекарство-лекарство взаимодействия за 2023 г. 20 потенциални лекарствени взаимодействия с дакомитиниб бяха със степен на риска категория D (необходима промяна на терапията) както следва: 4 лекарствени взаимодействия за 2021 г., 7 за 2022 г. и съответно 9 за 2023 г. Степен на риска категория C бяха идентифицирани 27 лекарствени взаимодействия дакомитиниб – лекарство – 5 за 2021 г., 12 за 2022 г. и 10 за 2023 г.

Табл. 10. Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на дакомитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
pDDI дакомитиниб – лекарство	2021	1	4	5	2	0	1	10	1	0
	2022	2	7	12	2	0	2	19	2	0
	2023	3	9	10	0	0	3	17	2	0



Фиг. 11. Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на дакомитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

По отношение оценка на тежестта, почти всички потенциални дакомитиниб - лекарство лекарствени взаимодействия са оценени като умерени (общо 46), а 6 потенциални дакомитиниб - лекарство лекарствени взаимодействия са оценени като тежки. (Табл. 10, Фиг. 11)

При случаите, където се наблюдават лекарствени взаимодействия на други лекарства в комбинираната терапия с дакомитиниб, но без участието на дакомитиниб, бяха наблюдавани 2 потенциални лекарство - лекарство взаимодействия с рискова категория X с препоръка избягване на комбинацията. Най-много бяха потенциалните лекарствени взаимодействия рискова категория C (мониториране на терапията) – общо 69 за целия наблюдаван период. Бяха наблюдавани сравнително по-малък брой потенциални лекарство – лекарство взаимодействия с рискова категория D (необходима промяна на терапията) както следва: 12 лекарствени взаимодействия за 2021 г., 6 за 2022 г. и съответно 18 за 2023 г. (общо 36). По отношение оценка на тежестта, почти всички потенциални лекарство-лекарство взаимодействия бяха оценени като умерени - общо 82 за наблюдавания период, докато наблюдаваните тежки потенциални лекарство-лекарство взаимодействия бяха общо 27 за наблюдавания период. (Табл. 11 Фиг. 12)

Табл. 11. Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на дакомитиниб, но без дакомитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
група на дакомитиниб pDDI други лекарства	2021	0	12	31	12	0	10	34	11	0
	2022	2	6	25	8	0	6	27	8	0
	2023	0	18	13	16	0	11	21	15	0



Фиг. 12 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на дакомитиниб, но без дакомитиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

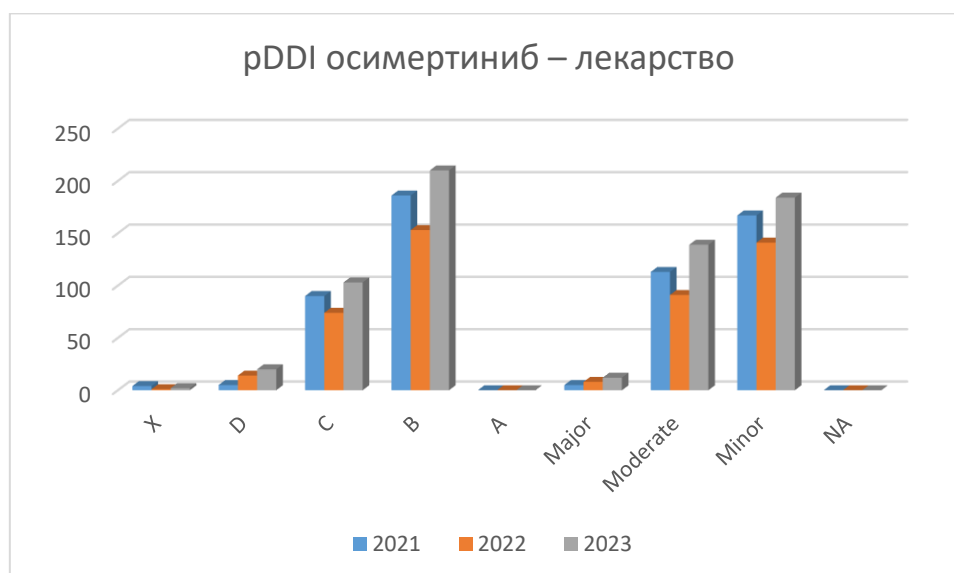
2.5 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на осимертиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™

За осимертиниб в EudraVigilance са докладвани общо 5767 случая с подозирани нежелани лекарствени реакции, разпределени за 3 години както следва: за 2021 г. – 1682 случая, за 2022 г. – 1939 случая и 2023 г. – 2146 случая.

При селектираните случаи, където има лекарствени взаимодействия при едновременно употреба на осимертиниб с друго лекарство (бяха изключени случаите при които в лекарствената терапия има лекарства, използвани за химиотерапия, имунотерапия или тирозинкиназен инхибитор, насочен срещу друг вид рецептор), бяха идентифицирани общо 7 лекарствени взаимодействия осимертиниб – лекарство по отношение на оценката на риска от категория X (избягване на комбинацията): 4 за 2021 г., 1 за 2022 г. и 2 за 2023 г. Общо 39 потенциални лекарствени взаимодействия осимертиниб – лекарство бяха оценени като степен на риска категория D (промяна на терапията), както следва: 5 лекарствени взаимодействия за 2021 г., 14 за 2022 г. и съответно 20 за 2023 г. С рисковата категория C (мониторинг на терапията) осимертиниб - лекарство взаимодействия бяха идентифицирани общо 266 - 90 за 2021 г., 74 за 2022 г. и 103 за 2023 г. За изследвания период бяха идентифицирани 549 лекарствени взаимодействия с осимертиниб рисковата категория B.

Табл. 12 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на осимертиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
pDDI осимертиниб – лекарство	2021	4	5	90	186	0	5	113	167	0
	2022	1	14	74	153	0	8	91	141	0
	2023	2	20	103	210	0	12	139	184	0



Фиг. 13 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на осимертиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

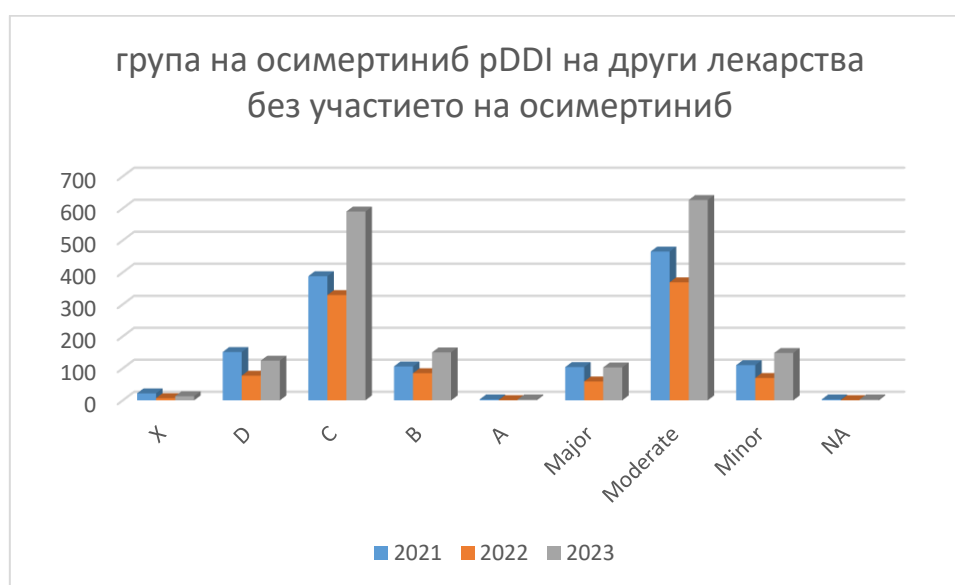
По отношение оценка на тежестта, най-много осимертиниб - лекарство лекарствени взаимодействия са оценени като незначителни (492 лекарствени взаимодействия), умерените лекарствени са 343 и 25 потенциални осимертиниб - лекарство лекарствени взаимодействия са оценени като тежки. (Табл. 12, Фиг. 13)

В случаите, където се наблюдават потенциални лекарствени взаимодействия на други лекарства в комбинираната терапия с осимертиниб, но без участието на осимертиниб, са наблюдавани 42 потенциални лекарство - лекарство взаимодействия рискова категория X с препоръка избягване на комбинацията, както следва: 22 лекарствени взаимодействия за 2021 г., 7 за 2022 г. и съответно 13 за 2023 г. Най-много са потенциалните лекарствени взаимодействия рискова категория C (мониториране на терапията) – 1307 и сравнително по-малко са оценени със степен на риска категория D (необходима промяна на терапията) както следва: 151 лекарствени взаимодействия за 2021 г., 77 за 2022 г. и съответно 124 за 2023 г. (общо 352). (Табл. 13, Фиг. 14)

По отношение оценка на тежестта, за разглеждания период 2021 г. -2023 г. 266 потенциални лекарство-лекарство взаимодействия са оценени като тежки, 1460 са оценени като умерени и 328 потенциални лекарство-лекарство взаимодействия са оценени като незначителни.

Табл. 13 Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на осимертиниб, но без осимертиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

Лекарство	година	X	D	C	B	A	Major	Moderate	Minor	NA
Група на осимертиниб рDDI други лекарства	2021	22	151	388	106	3	104	465	110	3
	2022	7	77	329	85	1	59	369	70	1
	2023	13	124	590	150	3	103	626	148	3



Фиг. 14. Идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на лекарства в комбинираната терапия на осимертиниб, но без осимертиниб чрез използване на дигитална платформа UpToDate® Lexidrug™ и разпределени по степен на риска и тежест на лекарственото взаимодействие

След анализиране на лекарствените комбинации за потенциални лекарствени взаимодействия чрез дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™, бяха идентифицирани всички случаи на лекарствени взаимодействия с участието на EGFR-инхибитор и всички случаи на лекарствени взаимодействия между други лекарства, прилагани едновременно с EGFR-инхибитор. При сравняване на идентифицираните потенциални лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор - лекарство по отношение тежест и степен на риска на лекарственото взаимодействие, за ерлотиниб повечето потенциални лекарствени взаимодействия бяха с категория на риска X и D и според тежестта на взаимодействието, се класифицират като тежки. За гефитиниб, най-много потенциални лекарствени взаимодействия бяха наблюдавани с категория на риска D, а според тежестта на взаимодействието, имаше лек превес на тежките спрямо умерените по тежест. За EGFR-инхибиторите от второ поколение афатиниб и дакомитиниб бяха наблюдавани предимно лекарствени взаимодействия с категория на риска C и според тежестта на взаимодействието, бяха класифицират като умерени. За осимертиниб повечето идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия бяха с категория на риска B, а според тежестта на взаимодействието, беше наблюдаван лек превес на тези с незначителна тежест спрямо тези с умерена тежест.

При анализиране на потенциалните лекарствени взаимодействия между други лекарства, използвани в комбинация, повечето лекарствени взаимодействия бяха умерени по тежест и с категория на риска C.

3. Селектиране на лекарствени взаимодействия на комбинацията EGFR-инхибитор - лекарство, спадащи в рискови категории X и/или D и да се определи относителен дял на тежестта на случаите на лекарствени взаимодействия към общия брой случаи докладвани в EudraVigilance

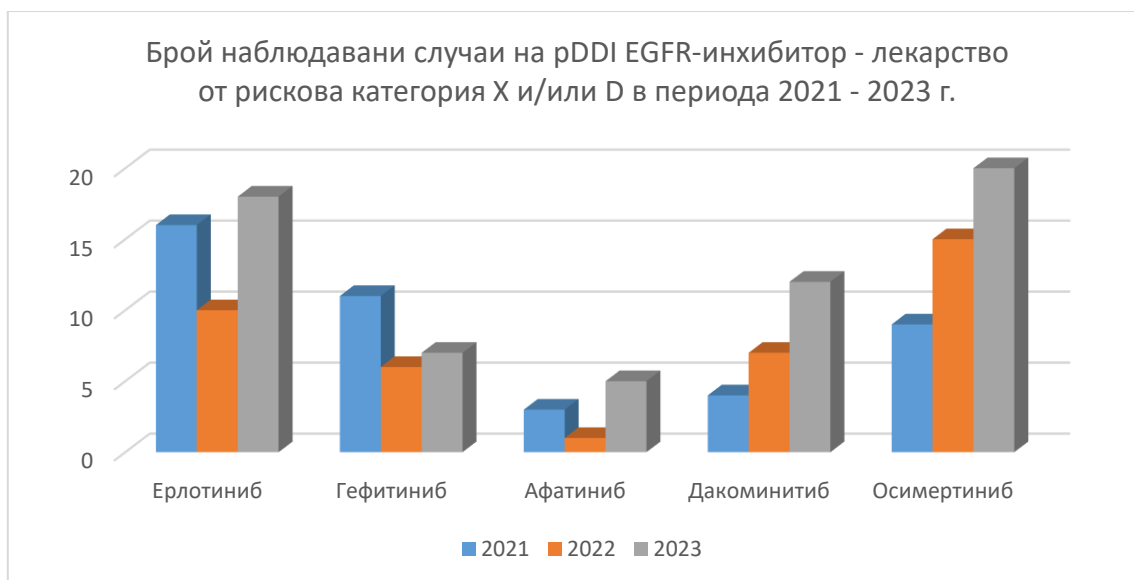
След преглед на базата данни, идентифициране на потенциални лекарствени взаимодействия и след оценяване на рисковата категория чрез дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™, бяха селектирани лекарствени комбинации на EGFR-инхибитор с други лекарства, където се наблюдаваха поне един случай на лекарствено взаимодействие на комбинацията EGFR-инхибитор - лекарство с рискова категория X и/или D.

Бяха идентифицирани общо 144 случая с наблюдавани потенциални лекарствени взаимодействия от рискова категория X и/или D на EGFR-инхибитор с друго лекарство за периода 2021 – 2023 г. (Табл. 14). Най-много случаи за периода бяха наблюдавани за ерлотиниб – общо 44 случая, разпределени по години както следва: 16 случая за 2021 г., 10 случая за 2022 г. и 18 случая за 2023 г. Същият брой (44) бяха идентифицирани и за осимертиниб, съответно 9 случая за 2021 г., 15 случая за 2022 г. и 20 случая за 2023 г. Най-малко случаи бяха идентифицирани за афатиниб – общо 9 случая за трите години: 3 случая за 2021 г., 1 случай за 2022 г. и 5 случая за 2023 г. (Фиг. 15)

В 124 от случаите беше наблюдавано само едно лекарствено взаимодействие EGFR-инхибитор – лекарство с рискова категория X или D, а в 20 от случаите бяха идентифицирани повече от едно лекарствено взаимодействие с рисковата категория X и/или D. Табл. 15 Най-много случаи с повече от едно потенциално лекарствено взаимодействие беше наблюдавано за ерлотиниб (7 случаи) и гефитиниб (8 случаи), докато за афатиниб не бяха идентифицирани нито един случаи.

Табл. 14 Общ брой случаи с наблюдавани потенциални лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D за периода 2021 г. – 2023 г.

Лекарство	година			Общ брой случаи с наблюдавани рDDI с рискова категория X и/или D за периода 2021-2023
	2021	2022	2023	
Ерлотиниб	16	10	18	44
Гефитиниб	11	6	7	24
Афатиниб	3	1	5	9
Дакомитиниб	4	7	12	23
Осимертиниб	9	15	20	44
				144



Фиг. 15 Брой наблюдавани случаи на потенциални лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор – лекарство от рискова категория X и/или D в периода 2021 г. – 2023 г.

Табл. 15 Брой случаи с наблюдавани лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/ или D

EGFR – инхибитор	Брой случаи с наблюдавано само едно pDDI с рискова категория X или D в лекарствената комбинация за периода 2021-2023	Брой случаи с повече от едно pDDI с рискова категория X и/или D в лекарствената комбинация в периода 2021-2023	Общ брой случаи с наблюдавани лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/ или D в периода 2021-2023
Ерлотиниб	37	7	44
Гефитиниб	16	8	24
Афатиниб	9	0	9
Дакомитиниб	20	3	23
Осимертиниб	42	2	44
Общо	124	20	144

При изчисление на относителния дял на тежест на случаите на наблюдавани лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D спрямо общия брой докладвани в EudraVigilance случаи с подозирани нежелани лекарствени реакции се оказва, че с най-висок относителен дял е EGFR-инхибиторът от второ поколение дакомитиниб (8.33), следван от ерлотиниб (6.71) и гефитиниб (3.47), а с най-нисък относителен дял – са афатиниб (1.16) и осимертиниб (0.76). (Табл. 16) Въпреки че са идентифицирани равен брой случаи на наблюдавани лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D за ерлотиниб и за осимертиниб, относителния дял на тежест потенциалните лекарствени взаимодействия на ерлотиниб е по-голям от този на осимертиниб, както следва - 6.71 за ерлотиниб срещу 0.76 за осимертиниб. Също така, при наблюдавани почти равен брой лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D за гефитиниб и дакомитиниб, то относителния дял на тежест на потенциалните лекарствени взаимодействия на дакомитиниб е 8.33 и 3.47 за гефитиниб.

Табл.16 Относителен дял на тежест на случаите на наблюдавани лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D спрямо общия брой докладвани в EudraVigilance случаи

Лекарство	Общ брой случаи на докладвани НЛР в EudraVigilance за периода 2021 - 2023	Тежест на pDDI от групи X и D за периода 2021 - 2023	Относителен дял на тежест на pDDI към общ брой случаи EudraVigilance
Ерлотиниб	656	44	6.71
Гефитиниб	692	24	3.47
Афатиниб	778	9	1.16
Дакомитиниб	276	23	8.33
Осимертиниб	5767	44	0.76

4 Анализ и оценка на някои лекарства, често използвани в клиничната практика и с риск от лекарствени взаимодействия при едновременна употреба с EGFR-инхибитори

При преглед на базата данни на EudraVigilance за периода 2021г. - 2023г. бяха идентифицирани лекарства, които са често използвани в клиничната практика и които, прилагани в комбинация с EGFR - инхибитор могат да доведат до клинично значими лекарствени взаимодействия. За два от наблюдаваните EGFR-инхибитори – гефитиниб и афатиниб, не бяха наблюдавани лекарствени взаимодействия с участието на EGFR-инхибитора принадлежащи към рискова категория X. Пълен списък на всички идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия на EGFR-инхибиторите с оценка на риска и тежестта и възможните механизми на лекарствените взаимодействия наблюдавани за периода 2021г. – 2023г. са дадени в Приложение 1.

4.1 H2 –рецепторни блокери, антиациди, инхибитори на протонната помпа (PPIs) и калиево-конкурентни киселинни блокери (PCABs)

Инхибиторите на протонната помпа (PPIs) са едни от най-използваните лекарства при състояния като рефлуксна болест, езофагит, гастрит, стомашна и дуоденална язва, както и за профилактика при лечение с лекарства с улцерогенен риск. Голямо по тежест лекарствено взаимодействие и принадлежащо към рискова категория X включващо ерлотиниб, е едновременната употреба с PPIs и с PCABs. Бяха засечени 24 взаимодействия с PPIs и 2 взаимодействия с PCABs. PPIs и PCABs могат да намалят серумната концентрация на ерлотиниб поради медираното от тях повишаване на рН на стомаха и съответно - намаляване на разтворимостта на ерлотиниб в горната част на ГИТ. Известно е, че разтворимостта на ерлотиниб е обратно пропорционална на рН на стомаха (т.е. разтворимостта намалява с повишаване на рН). Същия фармакокинетичен механизъм се наблюдава и при едновременната употреба на ерлотиниб с H2-рецепторни блокери и антиациди. При едновременната употреба на ерлотиниб с H2- блокери тежестта на реакцията е класифицирана като тежка, докато по отношение на риска тя е в категория D, докато за антиацидите, тежестта на реакцията е класифицирана като умерена, докато по отношение на риска също е категория D. Въпреки това, по данните в EudraVigilance, повече пациенти са приемали PPIs и PCABs, отколкото H2-рецепторни блокери и антиациди.

За разлика от ерлотиниб, при гефитиниб лекарствените взаимодействия с H2-рецепторни блокери (наблюдавани 4 случаи), с PPIs (наблюдавани 11 случаи) и с PCABs (наблюдавани 7

случаи) принадлежат към рискова категория D и тежестта на реакцията е класифицирана като тежка. В ретроспективно проучване на 15 пациенти, лекувани с гефитиниб, AUC и C_{max} на гефитиниб са с 35% по-ниски при пациентите, които са получавали съпътстваща терапия с PPI, в сравнение с 24 пациенти, които са получавали само гефитиниб. Механизмът на лекарственото взаимодействие гефитиниб - H₂-блокатор/ PPIs /PCABs не е сигурен, но е доказано, че водната разтворимост на гефитиниб намалява с повишаване на стомашното рН и може да намали абсорбцията на гефитиниб. Лекарственото взаимодействие при едновременната употреба на гефитиниб с антиациди е умерено по тежест и принадлежащо към рискова категория C.

Дигиталната платформа за оценка на лекарствени взаимодействия – UpToDate® Lexidrug™ класифицира лекарствените взаимодействия между афатиниб и PPIs и PCABs като умерени по тежест и принадлежащи към рискова категория C. Беше наблюдавана едновременна употреба с PPI в 45 случаи и с PCAB в 2 случаи. Взаимодействието афатиниб - PPI никога не е проучвано при хора. G D Marijn Veerman и сътр. провеждат рандомизирано кръстосано проучване на афатиниб с езомепразол за оценяване на AUC 0-24. При 18 пациенти едновременната употреба на 40 mg езомепразол намалява AUC 0-24 на афатиниб в стационарно състояние с 10,2 % (95% CI -29,2 до +14,0%; p = 0,564) в сравнение с приложението на афатиниб без PPI. Приемът на езомепразол три часа преди афатиниб не повлиява значително AUC 0-24 на афатиниб (-0,6%; 95% CI -14,9 до +16,1%; p = 1,0). Авторите заключават, че езомепразол не променя експозицията на афатиниб и тъй като няма клинично значимо лекарствено взаимодействие, езомепразол може безопасно да се прилага едновременно с афатиниб. За разлика от това, в ретроспективно проучване на 1418 пациенти, новодиагностицирани с НДКРБД и започнали лечение с афатиниб, тези, които са получавали едновременно PPI, са имали намалена обща преживяемост в сравнение с пациентите, които са получавали афатиниб без PPI (HR 1,29 [95% CI, 1,05 до 1,59]).

H₂-антагонисти, PPIs и PCABs могат да намалят серумната концентрация на дакомитиниб. Вероятният механизъм за това взаимодействие е намалената абсорбция на дакомитиниб поради повишеното рН. Лекарствено взаимодействие е оценено като голямо по тежест и принадлежащо към рискова категория X (PPIs) и умерено по тежест и принадлежащо към рискова категория D (H₂-рецепторни антагонисти). Бяха засечени 6 взаимодействия дакомитиниб - PPIs.

За разлика от другите EGFR-инхибитори, лекарствените взаимодействия на осимертиниб с PPIs и с PCABs са класифицирани като незначителни по тежест и принадлежащи към рискова категория B.

4.2 Антиаритмични средства

Амиодарон може да повиши серумната концентрация на ерлотиниб. Потенциалният механизъм на това взаимодействие е неясен, но може да се дължи на медираното от амиодарон инхибиране на Р-гликопротеин (P-gp), което води до повишени концентрации на ерлотиниб. Лекарственото взаимодействие на амиодарон и ерлотиниб се класифицират като умерено по тежест и принадлежащо към рискова категория C.

Умерени по тежест лекарствени взаимодействия и принадлежащи към рискова категория D включващо афатиниб, е едновременната употреба с P-gp/ABCB1 инхибитори, които могат да повишат серумната концентрация на афатиниб. Бяха идентифицирани два случая на едновременна употреба на афатиниб с амиодарон. Подозираният първичен механизъм на тези взаимодействия е инхибирането от P-gp/ABCB1 инхибиторите на P-gp-медирания ефлукс на афатиниб.

Няколко случая на едновременна употреба на дакомитиниб с антиаритмични медикаменти бяха наблюдавани в EudraVigilance: един случай с флекаинид (клас IC) и шест случая с бета-блокера метопролол (клас II). Тези лекарствени взаимодействия бяха оценени като умерени по тежест и рискова категория C. Като мощен инхибитор на CYP2D6, дакомитиниб може да повиши серумната концентрация на флекаинид и метопролол. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за повишени ефекти и токсичност на флекаинид (напр. удължаване на QTc интервала) и за прекомерен отговор към метопролол (напр. брадикардия, удължен PR интервал, хипотония), което може да се наложи намаляване на дозата на метопролол.

Всички антиаритмични средства от клас IA и III се характеризират с висок риск от удължаване на QT интервала. Амиодарон се метаболизира от CYP3A4 и CYP2C8. Осимертиниб е *in vitro* инхибитор на CYP3A4 и може да повиши серумната концентрация на амиодарон. Осимертиниб не инхибира и не индуцира CYP2C8, освен това основният метаболит на амиодарон, дезетиламиодарон, е слаб инхибитор на CYP3A4 и CYP2C19, умерен инхибитор на CYP2C9, CYP2D6 и CYP2B6, и силен инхибитор на CYP1A1 и P-gp. Осимертиниб се метаболизира от CYP3A4 и е *in vitro* субстрат на P-gp и концентрациите могат да се повишат поради инхибиране от дезетиламиодарон. Не се очаква клинично значим ефект върху експозицията на осимертиниб поради инхибиране на CYP3A4 и P-gp. Въпреки това, едновременното приложение на осимертиниб и амиодарон може потенциално да доведе до удължаване на QTc интервала. Фармакокинетичен/ фармакодинамичен анализ предполага зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала. Следователно към едновременното приложение с други лекарства, удължаващи QT интервала, като амиодарон, трябва да се подхожда с повишено внимание. Поради дългия полуживот на амиодарон, взаимодействията могат да се наблюдават няколко месеца след спиране на амиодарон.

Флекаинид се метаболизира главно чрез CYP2D6, като приблизително 30% от изходното лекарство се елиминира непроменено през бъбреците. Осимертиниб не инхибира или индуцира CYP2D6 и е малко вероятно да повлияе на този път на елиминиране. Въпреки това, едновременното приложение на осимертиниб и флекаинид може потенциално да причини удължаване на QTc интервала.

В EudraVigilance, едновременната употреба на осимертиниб с амиодарон беше наблюдавана в 13 случая, а със соталол – в един случай. Осимертиниб и антиаритмични медикаменти от клас IC бяха наблюдавани едновременно при 5 случая. Тежестта на реакцията на лекарственото взаимодействие на осимертиниб с антиаритмичните средства от клас III (амиодарон и соталол) е класифицирана като тежка и категория D по отношение на риска.

4.3 Сърдечни гликозиди

Умерени по тежест лекарствени взаимодействия и принадлежащи към рискова категория D включващо осимертиниб, е едновременната употреба с дигоксин. Дигоксин се елиминира през бъбреците чрез бъбречните транспортери OATP4C1 и P-gp. P-gp/ABCB1 инхибиторите (осимертиниб) могат да повишат серумната концентрация на дигоксин. Механизмът на това взаимодействие е фармакокинетичен и се дължи на инхибиране на P-gp. Общо 8 случая на лекарствено взаимодействие осимертиниб – дигоксин бяха наблюдавани в Eudravigilance.

4.4 Бета- и алфа-адренергични блокери

Карведилол претърпява глюкурониране чрез UGTs 1A1, 2B4 и 2B7 и допълнителен метаболизъм чрез CYP2D6 и в по-малка степен CYPs 2C9 и 1A2. Афатиниб не инхибира или индуцира CYP или UGT. Карведилол също е инхибитор на P-gp и може да повиши концентрациите на афатиниб чрез инхибиране от P-gp/ABCB1 инхибиторите на P-gp-медиацията ефлукс на афатиниб. Клиничното значение на инхибирането на P-gp от карведилол обаче не е известно. Може да се наложи мониториране за токсичност на афатиниб

и, ако е възможно, измерване на концентрации на афатиниб. Лекарственото взаимодействие афатиниб – карведилол е умерено по тежест и принадлежащо към рискова категория D.

4.5 HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици)

Инхибиторите на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата (статици), имат сложни фармакокинетични характеристики, които включват участие на транспортери на поглъщане (OATP1B1), биотрансформация чрез цитохромни ензими (CYP3A4 за симвастатин, ловастатин и аторвастатин, докато флувастатин се метаболизира главно чрез CYP2C9) и ефлуксни помпи (напр. MDR1). Наблюдаваните от нас лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор – статин са умерени по тежест и принадлежат към рискова категория C с изключение взаимодействието симвастатин – осимертиниб (слабо по тежест и рискова категория B).

4.6 Антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти са широко използвани в клиничната практика, но рискът от НЛР е висок. Клинично значимите взаимодействия с варфарин включват лекарства, които модифицират CYP2C9, CYP3A4 или и двата ензима. Лекарствата, които модифицират P-gp, могат да взаимодействат с всички директни перорални антикоагуланти, а модификаторите на CYP3A4 могат да взаимодействат с ривароксабан и апиксабан.

Бяха идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия между варфарин и ерлотиниб (1 случай) и варфарин – гефитиниб (3 случая), които са класифицирани като умерени по тежест и принадлежащи към рискова категория C. Варфарин е смес от енантиомери, които се метаболизират от различни цитохроми. R-варфарин се метаболизира основно от CYP1A2 и CYP3A4. Концентрациите могат да се повишат поради умерено инхибиране на CYP3A4 от ерлотиниб. S-варфарин (по-мощен) се метаболизира от CYP2C9. Ерлотиниб не инхибира или индуцира CYP2C9. Въпреки това, взаимодействието на ерлотиниб с кумаринови антикоагуланти, води до повишени НЛР, свързани с кървене и повишаване на международно нормализирано съотношение (INR). Механизмът на това взаимодействие е неизвестен, но се предполага, че може да се отнася до изместване на транспортните протеини, нарушение на абсорбцията на витамин К поради индуцирана от ерлотиниб диария или конкуренция или инхибиране на CYP ензимите, отговорни за метаболизма на варфарин. Гефитиниб също може да засили антикоагулантния ефект на антагонистите на витамин К, което налага внимателно мониториране на INR и промяна в дозата на варфарин, когато е необходимо.

4.7 Аналгетици

Едновременна употреба на неопиоидния аналгетик метамизол (умерен индуктор на CYP3A4) с ерлотиниб беше наблюдавана при един, а с гефитиниб – при трима пациенти. Лекарственото взаимодействие е умерено по тежест и принадлежащо към рискова категория C.

Няма препоръки за употреба на гефитиниб с умерени индуктори на CYP3A4, но е оправдано наблюдение за намалена ефикасност на EGFR-инхибитора при комбинирано приложение с метамизол. Вероятният механизъм за това взаимодействие е повишен CYP3A4-медиран метаболизъм на ерлотиниб /гефитиниб.

Трамадол се метаболизира от CYP3A4, 2B6 и 2D6. Метаболитът M1 е отговорен за по-голямата част от аналгетичния ефект и се образува от метаболизма на CYP2D6, който се инхибира от дакомитиниб. Инхибирането на CYP2D6 от дакомитиниб намалява експозицията на M1 и може да доведе до намалена ефикасност на трамадол. Препоръчва се внимателно проследяване на ефикасността на трамадол. Свързани проучвания, сравняващи пациенти или здрави доброволци с генетична мутация, водеща до липса или значително намаляване на функционалния CYP2D6 (т.е. слаби метаболизатори) с тези с генетично „нормален“ CYP2D6

(т.е. екстензивни метаболизатори), като цяло са открили подобни резултати, като слабите метаболизатори показват значително променени концентрации на трамадол/M1, по-голяма консумация на трамадол и поне частична намеса в клиничния отговор в сравнение с екстензивни метаболизатори.

Умерено по сила и рискова категория D е лекарственото взаимодействие афатиниб – канабидиол. Като Р-гликопротеин/ABCB1 инхибитор, канабидиол може да повиши серумната концентрация на афатиниб. Подозираният основен механизъм на това взаимодействие е фармакокинетичен, чрез инхибирането от канабидиола на Р-гр-медиацията ефлукс на афатиниб.

Наблюдавани са 8 случая на едновременна употреба на осимертиниб и метамизол и 22 случая на едновременна употреба на осимертиниб и морфин. И двете лекарствени взаимодействия са умерени по тежест и имат рискова категория C, но се осъществяват по различен фармакокинетичен механизъм.

Морфинът се глюкуронира главно до морфин-3-глюкуронид (UGT2B7>UGT1A1) и в по-малка степен до фармакологично активния морфин-6-глюкуронид (UGT2B7>UGT1A1). Морфинът също е субстрат на Р-гр. Осимертиниб е инхибитор на UGT1A1 (*in vitro*) и на Р-гр и може да повиши концентрациите на морфин.

Метамизол, умерен индуктор на CYP3A4 може да намали серумната концентрация на осимертиниб. КХП на осимертиниб не препоръчва коригиране на дозата, когато осимертиниб се комбинира с умерени индуктори на CYP3A4¹⁹⁴, но пациентите да се наблюдават за намалени ефекти на осимертиниб, когато тези агенти се комбинират.

4.8 Антибиотици

В един случай беше наблюдавана едновременна употреба на ерлотиниб с кларитромицин, силен инхибитор на CYP3A4. Мощните инхибитори на CYP3A4 могат да повишат серумната концентрация на ерлотиниб по фармакокинетичен механизъм чрез намаляване на CYP3A4-медиацията метаболизъм на ерлотиниб.

Еритромицинът е инхибитор на CYP3A4 и Р-гр и може да повиши серумната концентрация на афатиниб. Според КПХ на афатиниб, ако е необходима употреба на инхибитор на Р-гр, но едновременната употреба на афатиниб и инхибитори на Р-гр не се понася, дневната доза на афатиниб трябва да се намали с 10 mg. Лекарственото взаимодействие афатиниб – еритромицин е умерено по тежест и рискова категория D.

Беше наблюдавана едновременна употреба на осимертиниб с флуорирани хинолони: 7 случая с левофлоксацин и 8 случая с моксифлоксацин (умерено по тежест, рискова категория C). Левофлоксацин се елиминира през бъбреците главно чрез гломерулна филтрация и активна секреция (вероятно OCT2). Малко вероятно е осимертиниб да повлияе на този път на елиминиране и не инхибира или индуцира OCT. Въпреки това, едновременното приложение на осимертиниб и левофлоксацин може потенциално да причини удължаване на QTc интервала. Моксифлоксацин се глюкуронира предимно от UGT1A1. Осимертиниб е *in vitro* инхибитор на UGT1A1 и може да повиши концентрациите на моксифлоксацин. Фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ предполага зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала.

Беше наблюдавана едновременната употреба на осимертиниб в 5 случая с кларитромицин (умерено по тежест, рискова категория D). Кларитромицин е силен инхибитор на CYP3A4 и едновременното приложение на осимертиниб и кларитромицин може да причини удължаване на QTc интервала. Фармакокинетичен/фармакодинамичен анализ предполага зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала.

Като голямо по тежест и рискова категория D е лекарственото взаимодействие между рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4), докладвано при 4 случая в EudraVigilance.

Силните индуктори на CYP3A4 могат да намалят серумната концентрация на осимертиниб. Във фармакокинетично проучване с 35 пациенти, силният индуктор на CYP3A4 рифампин (600 mg дневно за 21 дни) намалява AUC и C_{max} на осимертиниб (80 mg дневно) съответно със 78% и 73%.

4.9 Антимикотици

Във фармакокинетично проучване на 12 здрави доброволци, силният инхибитор на CYP3A4 кетоконазол повишава AUC и C_{max} на ерлотиниб съответно с 69% и 52%.

Лекарственото взаимодействие между силния CYP3A4 инхибитор итраконазол и гефитиниб (наблюдавано при два случая в EudraVigilance) е умерено и принадлежи към рискова категория C. Силните инхибитори на CYP3A4 могат да повишат серумната концентрация на гефитиниб като вероятният механизъм за това взаимодействие е инхибирането на CYP3A4-медиацияния метаболизъм на гефитиниб, който се метаболизира основно от CYP3A4 и в по-малка част – от CYP2D6.

Едновременната употреба на осимертиниб с флуконазол (QT-удължаващ умерен CYP3A4 инхибитор) е умерено по тежест и рискова категория C. Умерените инхибитори на CYP3A4 могат да повишат серумната концентрация на осимертиниб и съответно могат да усилят ефекта от удължаване на QT-интервала, тъй като и двете лекарства могат да удължат QTc-интервала. Въпреки че итраконазол е силен CYP3A4 инхибитор, при фармакокинетично проучване с 36 пациенти, итраконазол (200 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни) е повишил AUC на осимертиниб (80 mg единична доза) с 24% и C_{max} на осимертиниб е намаляла с 20%.

4.10 Антидепресанти

Умерено по тежест, рискова категория C е взаимодействието на гефитиниб със силния CYP2D6 инхибитор флуоксетин. Влиянието на лекарствата, инхибиращи CYP2D6 върху ФК на гефитиниб не е оценявано. Въпреки това, при здрави CYP2D6 бавни метаболитори, концентрацията на О-дезметил-гефитиниб не е била измерима и средната експозиция на гефитиниб е била 2 пъти по-висока в сравнение с измерената при CYP2D6 бързите метаболитори.

Дакомитиниб, като силен инхибитор на CYP2D6 може да инхибира метаболизма на дулоксетин (метаболизира се от CYP2D6 и CYP1A2) и да се наблюдава повишена серумна концентрация на антидепресанта. Лекарственото взаимодействие е умерено по тежест и рискова категория C.

Голямо по тежест и рискова категория D е лекарственото взаимодействие осимертиниб – кветиапин, докладвано при 6 случая в EudraVigilance. Кветиапин се метаболизира основно от CYP3A4, а осимертиниб е инхибитор на CYP3A4 и може да повиши концентрациите на кветиапин. Комбинираната употреба на лекарства, които удължават QTc интервала, може допълнително да увеличи риска от сериозни токсични ефекти.

4.11 Антиепилептични медикаменти

Едновременна употреба на гефитиниб с фенитоин (силен индуктор на CYP3A4, UGT и P-gp) беше наблюдавано при един пациент. Това лекарствено взаимодействие може да доведе до намаляване на серумната концентрация на гефитиниб и се препоръчва, при липса на тежки НЛР дозата на гефитиниб да се увеличи до 500 mg/ дневно по времето на едновременния прием и съответно – стандартната доза от 250 mg/ дневно да се възобнови 7 дни след спиране на силния CYP3A4 индуктор. Предполагаемият механизъм на това взаимодействие е индукция на CYP3A4-медиран метаболизъм на гефитиниб, водещ до намалена системна експозиция, като индукцията на други пътища на метаболизъм на гефитиниб (напр. CYP1A2, CYP2C9) също може да играе роля.

Големи по тежест и принадлежащи към рискова категория D са лекарствените взаимодействия осимертиниб – фенитоин и осимертиниб - карбамазепин. Фенитоин се метаболизира главно от CYP2C9 и в по-малка степен от CYP2C19. Осимертиниб не инхибира или индуцира CYP2C9 или CYP2C19. Фенитоин е мощен индуктор на CYP3A4, UGT и P-gp. Осимертиниб се метаболизира от CYP3A4 и е субстрат на P-gp и неговите концентрации могат да намалееят поради ензимната индукция от фенитоин. Намалването на експозицията може да доведе до намалена ефикасност на осимертиниб. Карбамазепин се метаболизира основно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2C8. Осимертиниб е *in vitro* инхибитор на CYP3A4 и може да повиши концентрациите на карбамазепин. Освен това карбамазепин е индуктор на CYP2C8 (силен), CYP2C9 (силен), CYP3A4 (силен), CYP1A2 (слаб), CYP2B6, P-gp (умерен) и UGT1A1. Осимертиниб се метаболизира от CYP3A4 и е субстрат на P-gp и неговите концентрации могат да намалееят поради индукция на метаболизиращите ензими от карбамазепин.

КХП на осимертиниб информира, че едновременната употребата на осимертиниб и силни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва, когато е възможно. Ако едновременната употреба е неизбежна, дозата на осимертиниб се увеличава до 160 mg дневно. Дозата на осимертиниб трябва да се намали до 80 mg дневно 3 седмици след прекратяване приема на силния индуктор на CYP3A4.

4.12 Прокинетици /антиеметици

Дакомитиниб е силен инхибитор на CYP2D6 и като такъв може да повлияе метаболизма на редица медикаменти, които основно се метаболизират чрез CYP2D6. Едновременното приложение на дакомитиниб и декстрометорфан, тестови субстрат на CYP2D6, повишава *Stax* и AUC₀ на декстрометорфан съответно с 973% и 362%. Подобен ефект може да възникне след едновременно приложение с метоклопрамид. Лекарственото взаимодействие между дакомитиниб и метоклопрамид е категоризирано като умерено по тежест и принадлежащо към рискова категория D. Бяха идентифицирани 5 случая на тази лекарствена комбинация. Пациентите трябва да се наблюдават за повишена токсичност на метоклопрамид, вкл. екстрапирамидни симптоми, злокачествен невролептичен синдром и евентуално серотонинов синдром/серотонинова токсичност (SS/ST), когато тези лекарства се комбинират.

Едновременен прием на осимертиниб с домперидон беше наблюдавано при 5 случая в EudraVigilance. Лекарственото взаимодействие осимертиниб – домперидон е категоризирано като умерено по тежест и принадлежащо към рискова категория X. Домперидон се метаболизира основно от CYP3A4. Осимертиниб е *in vitro* инхибитор на CYP3A4 и може да повиши серумните концентрации на домперидон. Лекарства, удължаващи QT-интервала (осимертиниб) могат да засилят удължаващия QTc-интервал ефект на домперидон. Съществуват значителни доказателства, че тези лекарства могат да причинят удължаване на QTc или *torsades de pointes* (TdP). В проучване случай-контрола употребата на домперидон е свързана с повишен риск от внезапна сърдечна смърт (OR 3,7, [95% CI, 1,7 до 8,1]).

Едновременната употреба на осимертиниб с ондансетрон е категоризирано като умерено по тежест и принадлежащо към рискова категория C и беше наблюдавано при 13 случая. Ондансетрон се метаболизира главно от CYP1A2 и CYP3A4 и в по-малка степен от CYP2D6. Ондансетрон също е субстрат на P-gp. Осимертиниб е *in vitro* инхибитор на CYP3A4 и P-gp и може да повиши серумните концентрации на ондансетрон. Съществуват доказателства, че ондансетрон (по-специално ондансетрон приложен интравенозно) и киназните инхибитори могат да причинят удължаване на QTc или TdP.

4.13 Имуносупресори

Голямо по тежест лекарствено взаимодействие и принадлежащо към рискова категория D включващо ерлотиниб, е едновременната употреба с терифлуномид (умерен индуктор на

CYP1A2) имуномодулиращо средство, което се използва за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза. Въпреки, че ерлотиниб се метаболизира предимно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2, индукторите на CYP1A2 могат да намалят серумната концентрация на ерлотиниб, а от там и неговата ефективност.

Беше наблюдавана едновременна употреба на такролимус с ерлотиниб, афатиниб и осимертиниб. И в трите случаи, лекарствените взаимодействия протичаха по ФК механизъм, но с участието на различни ензимни системи: CYP3A4 (ерлотиниб), P-gp (афатиниб) и заедно P-gp/ ABCB1 и CYP3A4 (осимертиниб). И трите случаи са умерени по тежест, категория C. КХП на такролимус препоръчва повишено внимание и повишено наблюдение, когато такролимус се използва със слаб или умерен индуктор на CYP3A4 (ерлотиниб), тъй като такролимус се метаболизира главно от ензимите на CYP3A. Едновременната употреба на индуктори на CYP3A4 може да повиши метаболизма на такролимус, което води до по-ниски минимални концентрации и по-голям риск от отхвърляне. Ерлотиниб се метаболизира от CYP3A4 (~70%) и концентрациите могат да се повишат поради инхибиране от такролимус. Ерлотиниб се дозира при/близо до максимално поносимата доза (MTD) и по този начин всяко повишаване на експозицията на ерлотиниб може да доведе до токсичност. Такролимус може да повиши серумната концентрация на афатиниб. Предполагам механизъм на това взаимодействие е инхибирането на P-gp-медиирания ефлукс на афатиниб и пациентите трябва да бъдат мониторирани за токсични ефекти на афатиниб и евентуално – намаляване на дозата на афатиниб. P-gp/ABCB1 инхибиторите (осимертиниб) могат да повишат серумната концентрация на такролимус. Механизмът на това взаимодействие вероятно е инхибиране на P-gp, транспортер, отговорен за разпределението на такролимус. Такролимус е също субстрат на CYP3A4, но тези проучвания включват лекарства, които инхибират P-gp самостоятелно или само слабо инхибират CYP3A4, което предполага, че модулирането на P-gp може да има клинично важни ефекти върху експозицията на такролимус.

Умерено по тежест лекарствено взаимодействие и принадлежащо към рисковата категория D включващо афатиниб, е едновременната употреба с циклоспорин (P-gp /ABCB1 инхибитор), тъй като циклоспорин може да повиши серумната концентрация на афатиниб. При едновременна употреба на осимертиниб с циклоспорин обаче, P-gp инхибиторът (осимертиниб) може да повиши концентрацията на циклоспорин. Механизмът на това взаимодействие се дължи на инхибиране на P-gp, транспортер, отговорен за разпределението на циклоспорина. Инхибирането на CYP3A4 също може да има значение.

В шест случая беше наблюдавано едновременно приложение на осимертиниб с метотрексат (субстрат на BCRP/ABCG2). Според КПХ на осимертиниб едновременната употреба със субстрат на BCRP може да доведе до повишена експозиция на субстрата на BCRP т.е. плазмената концентрация на метотрексат да се повиши.

4.14 Едновременна употреба на EGFR-инхибитори с други тирозинкиназни инхибитори (TKI)

В EudraVigilance беше докладвана едновременна употреба на EGFR-инхибитор с друг тирозинкиназен инхибитор за лечение на второ онкологично заболяване. Умерени по тежест и рисковата категория C е едновременното приложение на иматиниб и гефитиниб (наблюдавано при 4 случаи) и едновременното приложение на осимертиниб и мидостаурин (1 случай). Едновременната употреба на осимертиниб с ленватиниб е рисковата категория D защото могат да потенцират удължаването на QTc-интервала.

4.15 Други лекарства

Антихистамини

Едновременната употреба на осимертиниб с биластин е умерено по тежест и принадлежи към рискова категория X. Наблюдавахме тази комбинация в 2 случая. Осимертиниб (P-gp/ABCB1 инхибитор) може да повиши серумната концентрация на биластин, като това взаимодействие може да бъде дори по-тежко при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност. Повишените плазмени концентрации на биластин може да повишат риска от удължаване на QTc. Биластин не се метаболизира в черния дроб и възможния механизъм е фармакокинетичен - инхибиране на P-gp-транспортера, отговорен за разпределянето на биластин.

Капиляро- и венотонични лекарства

Диосмин подобрява еластичността и тонуса на венозните стени и поддържа доброто състояние на вените. Наличен е под формата на хранителни добавки или медикаментозни средства, често предлагани свободно, без рецепта. Като P-gp/ABCB1 инхибитор, едновременната му употреба с афатиниб може да увеличи серумната концентрация на последния. Лекарственото взаимодействие между афатиниб и диосмин е по фармакокинетичен механизъм, класифицирано като умерено по тежест и принадлежащо към рискова група D. КХП на афатиниб препоръчва при комбинирането му с P-gp/ABCB1 инхибитор, дозата на афатиниб да се намали.

Андроген – рецепторни антагонисти

Ензалутамид е нестроиден антиандроген, който се използва при авансирал рак на простатата. Ензалутамид е умерен до силен индуктор на множество цитохром P450 ензими, включително CYP3A4 (силен), CYP2C9 (умерен) и CYP2C19 (умерен) и следователно има висок потенциал за клинично значими лекарствени взаимодействия. Като силен индуктор на CYP3A4, ензалутамид може да намали серумната концентрация на осимертиниб. Лекарственото взаимодействие между осимертиниб и ензалутамид е голямо по тежест и принадлежи към рискова категория D. Концентрациите на ензалутамид могат да бъдат променени от инхибитори и индуктори на CYP2C8 и CYP3A4 и трябва да се избягват, ако е възможно.

При направения анализ и оценка на често използвани в клиничната практика лекарства, беше установено, че лекарствата, повлияващи стомашната киселинност са с риск от лекарствени взаимодействия категория X и/или D при едновременна употреба с EGFR-инхибитори от първо поколение и дакомитиниб от второ поколение. Като резултат от това е възможно плазмената концентрация на EGFR -инхибитора да бъде повлияна и да се наблюдава намалена ефективност на EGFR-инхибитора. За разлика от другите EGFR-инхибитори, лекарствените взаимодействия на осимертиниб с PPIs и с PCABs са класифицирани като незначителни по тежест и принадлежащи към рискова категория B. Наблюдаваните лекарствените взаимодействия на EGFR-инхибиторите най-често бяха по фармакокинетичен механизъм с участието на CYP-ензимите. За EGFR – инхибиторът от второ поколение – афатиниб, бяха наблюдавани умерени по тежест лекарствени взаимодействия и принадлежащи към рискова категория D при едновременната употреба с P-gp/ABCB1 инхибитори, които могат да повишат серумната концентрация на афатиниб. Обратно на това, бяха идентифицирани случаи, при които осимертиниб като P-gp/ABCB1 инхибитор променя серумната концентрация на лекарства, които основно се елиминират чрез P-gp/ABCB1. За осимертиниб бяха наблюдавани най-много лекарствени взаимодействия с лекарства с потенциал за удължаване на QT-интервала, като при някои случаи беше идентифицирана едновременната употреба на 3 и повече лекарства с такива свойства. Беше наблюдавана едновременна употреба на силни индуктори на CYP3A4 (карбамазепин, фенитоин, рифампицин) с гефитиниб и осимертиниб. Силните индуктори на CYP3A4 могат да намалят серумните концентрации на гефитиниб и осимертиниб и да доведат до намалена ефективност. Беше наблюдавана едновременна употреба на силни инхибитори на CYP3A4 (кларитромицин, антимицитици) с осимертиниб

които вероятно повишават серумните концентрации на осимертиниб чрез инхибиране на CYP3A4-медиацияния метаболизъм.

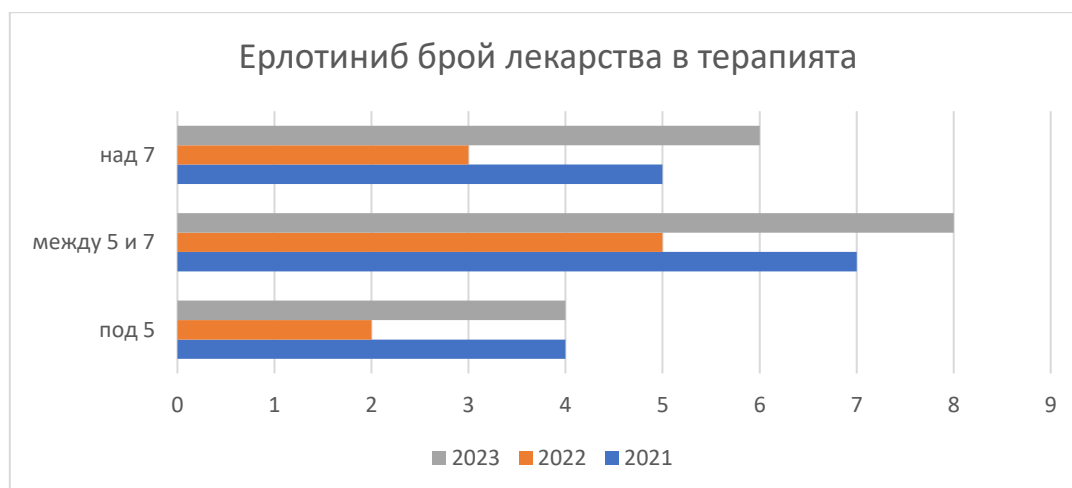
5. Оценка на връзката между броя на лекарствата в комбинираната терапия, възрастта и пола на пациентите и потенциалните лекарствени взаимодействия, спадащи в рискови категории X и/или D

5.1 Съотношение и шансове брой лекарства в комбинираната терапия (под 5 лекарства, между 5 и 7 лекарства и над 7 лекарства) срещу рискова категория X и D. Идентифицираните в EudraVigilance случаи на НЛР при които се наблюдават потенциални лекарствени взаимодействия между EGFR-инхибитор и лекарство в комбинираната терапия с рискова категория X и D са разпределени в 3 групи според броя на лекарствата в комбинацията: едновременно употреба под 5 лекарства, едновременно употреба между 5 и 7 лекарства и едновременно употреба над 7 лекарства.

5.1.1 Ерлотиниб За периода 2021 г.-2023 г. в EudraVigilance са докладвани общо 44 случая на НЛР с потенциални лекарствени взаимодействия ерлотиниб - лекарство с рискова категория X и D в терапията. Разпределени по години, през 2021 г. са докладвани 16 случая, през 2022 г. – 10 случая и през 2023 г. – 18 случая. (Табл. 17, Фиг. 16, 17)

Табл. 17 Относителен дял и разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия ерлотиниб – лекарство към брой лекарства в терапията

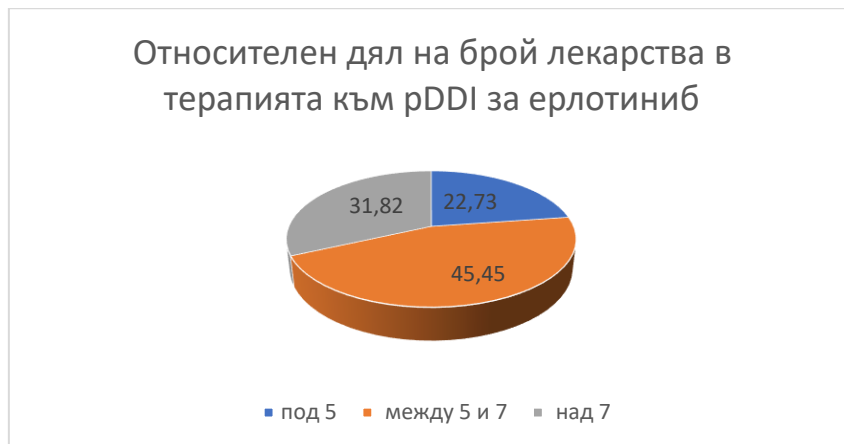
Брой лекарства в терапията	2021	2022	2023	сума	относителен дял (%)
• под 5 лекарства	4	2	4	10	22.73
• между 5 и 7 лекарства	7	5	8	20	45.45
• над 7 лекарства	5	3	6	14	31.82
Брой наблюдавани случаи pDDI ерлотиниб – лекарство рискова категория X и/или D	16	10	18	44	



Фиг. 16 Разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия ерлотиниб – лекарство по години към брой лекарства в терапията

От наблюдаваните 44 случая на докладвани подозирани нежелани лекарствени реакции за ерлотиниб с лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D на ерлотиниб с едно или повече лекарства от докладваната терапия, най-много случаи с потенциални лекарствени

взаимодействия (20) бяха наблюдавани когато пациентите са приемали едновременно между 5 и 7 лекарства, а най-малък брой случаи когато терапията е била под 5 лекарства.

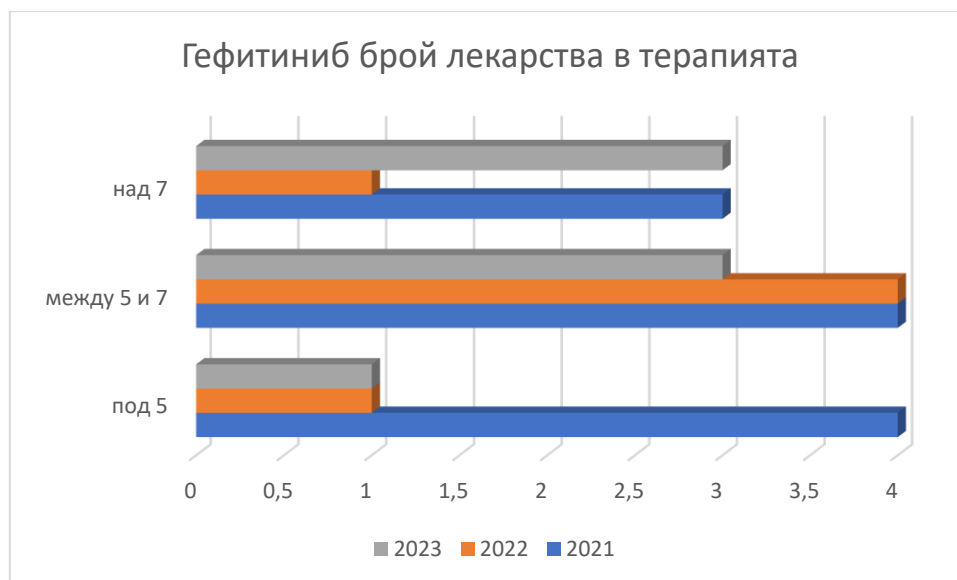


Фиг. 17. Относителен дял (%) на броя на лекарствата в комбинираната терапия към общия брой случаи потенциални лекарствени взаимодействия ерлотиниб – лекарство

5.1.2 Гефитиниб За периода 2021 г.-2023 г. в EudraVigilance са докладвани общо 24 случая на НЛР с потенциални лекарствени взаимодействия гефитиниб - лекарство с рискова категория X и D в терапията Разпределени по години, през 2021 г. са докладвани 11 случаи, през 2022 г. – 6 случаи и през 2023 г. – 7 случаи. (Табл. 18, Фиг. 18, 19)

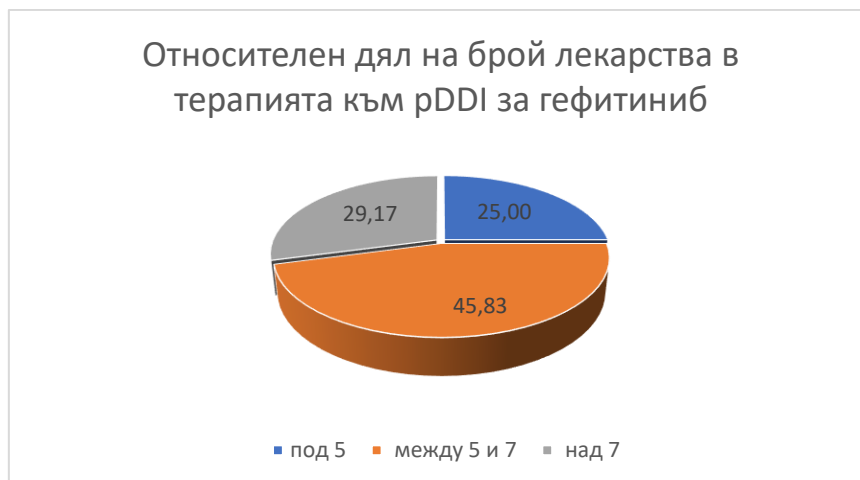
Табл. 18 Относителен дял и разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия гефитиниб – лекарство към брой лекарства в терапията

Брой лекарства в терапията	2021	2022	2023	сума	относителен дял (%)
• под 5 лекарства	4	1	1	6	25,00
• между 5 и 7 лекарства	4	4	3	11	45,83
• над 7 лекарства	3	1	3	7	29,17
Брой наблюдавани случаи рDDI гефитиниб– лекарство рискова категория X и/или D	11	6	7	24	



Фиг. 18 Разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия гефитиниб – лекарство по години към брой лекарства в терапията

От наблюдаваните 24 случая на докладвани подозорани нежелани лекарствени реакции за гефитиниб с лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D на гефитиниб с едно или повече лекарства от докладваната терапия, най-много случаи с лекарствени взаимодействия (11) бяха наблюдавани когато пациентите са приемали едновременно между 5 и 7 лекарства, а най-малък брой случаи когато терапията е била под 5 лекарства.

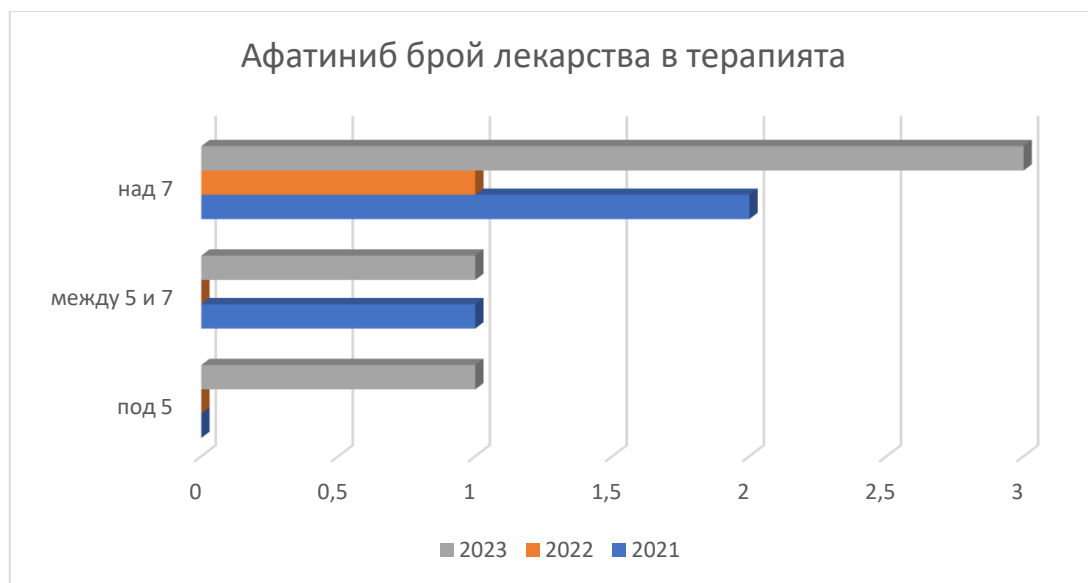


Фиг. 19 Относителен дял (%) на броя на лекарствата в комбинираната терапия към общия брой случаи потенциални лекарствени взаимодействия гефитиниб – лекарство

5.1.3 Афатиниб За периода 2021 г. - 2023 г. в EudraVigilance са докладвани общо 9 случая на НЛР с потенциални лекарствени взаимодействия афатиниб - лекарство с рискова категория X и D в терапията. Разпределени по години, през 2021 г. са докладвани 3 случая, през 2022 г. – 1 случай и през 2023 г. – 5 случая. (Табл. 19, Фиг. 20, 21)

Табл. 19 Относителен дял и разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия афатиниб – лекарство към брой лекарства в терапията

Брой лекарства в терапията	2021	2022	2023	сума	относителен дял (%)
• под 5 лекарства	0	0	1	1	11,11
• между 5 и 7 лекарства	1	0	1	2	22,22
• над 7 лекарства	2	1	3	6	66,67
Брой наблюдавани случаи рDDI афатиниб – лекарство рискова категория X и/или D	3	1	5	9	



Фиг. 20. Разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия афатиниб – лекарство по години към брой лекарства в терапията

От наблюдаваните 9 случаи на докладвани подозирани нежелани лекарствени реакции за афатиниб с лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D на афатиниб с едно или повече лекарства от докладваната терапия, най-много случаи с лекарствени взаимодействия (6) бяха наблюдавани когато пациентите са приемали едновременно повече от 7 лекарства, а най-малък брой случаи когато терапията е била под 5 лекарства.



Фиг. 21. Относителен дял (%) на броя на лекарствата в комбинираната терапия към общия брой случаи потенциални лекарствени взаимодействия афатиниб – лекарство.

5.1.4 Дакомитиниб За периода 2021 г. – 2023 г. в EudraVigilance са докладвани общо 23 случая на НЛР с потенциални лекарствени взаимодействия дакомитиниб – лекарство с рискова категория X и D в терапията. Разпределени по години, през 2021 г. са докладвани 4 случая, през 2022 г. – 7 случая и през 2023 г. – 12 случая. (Табл. 20, Фиг. 22, 23)

Табл. 20 Относителен дял и разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия дакомитиниб – лекарство към брой лекарства в терапията

Брой лекарства в терапията	2021	2022	2023	сума	относителен дял (%)
• под 5 лекарства	0	2	2	4	17.39
• между 5 и 7 лекарства	0	2	2	4	17.39
• над 7 лекарства	4	3	8	15	65.22
Брой наблюдавани случаи pDDI дакомитиниб – лекарство рискова категория X и/или D	4	7	12	23	



Фиг. 22 Разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия дакомитиниб – лекарство по години към брой лекарства в терапията

От наблюдаваните 23 случая на докладвани подозирани нежелани лекарствени реакции за дакомитиниб с лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D на дакомитиниб с едно или повече лекарства от докладваната терапия, най-много случаи с лекарствени взаимодействия (15) бяха наблюдавани когато пациентите са приемали едновременно повече от 7 лекарства.



Фиг. 23. Относителен дял (%) на броя на лекарствата в комбинираната терапия към общия брой случаи потенциални лекарствени взаимодействия дакомитиниб – лекарство.

5.1.5 Осимертиниб За периода 2021 г. – 2023 г. в EudraVigilance са докладвани общо 44 случая на НЛР с потенциални лекарствени взаимодействия осимертиниб - лекарство с рискова категория X и D в терапията. Разпределени по години, през 2021 г. са докладвани 9 случая, през 2022 г. – 15 случая и през 2023 г. – 20 случая. (Табл. 21, Фиг. 24, 25)

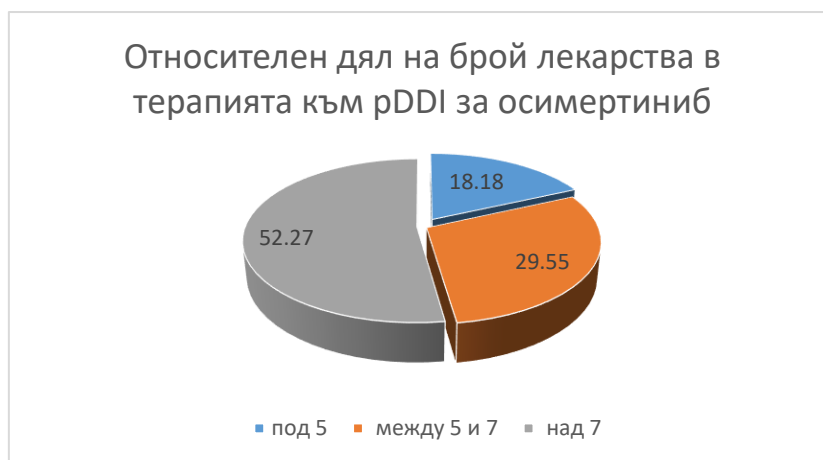
Табл. 21 Относителен дял и разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия осимертиниб – лекарство към брой лекарства в терапията

Брой лекарства в терапията	2021	2022	2023	сума	относителен дял (%)
• под 5 лекарства	0	2	6	8	18.18
• между 5 и 7 лекарства	4	6	3	13	29.55
• над 7 лекарства	5	7	11	23	52.27
Брой наблюдавани случаи рDDI осимертиниб – лекарство рискова категория X и/или D	9	15	20	44	



Фиг. 24. Разпределение на случаите с потенциални лекарствени взаимодействия осимертиниб – лекарство по години към брой лекарства в терапията

От наблюдаваните 44 случая на докладвани подозирани нежелани лекарствени реакции за осимертиниб с лекарствени взаимодействия с рискова категория X и/или D на осимертиниб с едно или повече лекарства от докладваната терапия, най-много случаи с лекарствени взаимодействия (23) бяха наблюдавани когато пациентите са приемали едновременно повече от 7 лекарства, а най-малък брой случаи когато терапията е била под 5 лекарства.



Фиг. 25. Относителен дял (%) на броя на лекарствата в комбинираната терапия към общия брой случаи потенциални лекарствени взаимодействия осимертиниб – лекарство.

При оценяване на съотношението и шансове брой лекарства в комбинираната терапия (под 5 лекарства, между 5 и 7 лекарства и над 7 лекарства) срещу наблюдавани лекарствени взаимодействия рискова категория X и D беше установено, че за ерлотиниб и гефитиниб, най-много случаи с потенциални лекарствени взаимодействия бяха наблюдавани когато пациентите са приемали едновременно между 5 и 7 лекарства, докато за останалите EGFR – инхибитори, най-много случаи с потенциални лекарствени взаимодействия бяха наблюдавани когато пациентите са приемали едновременно над 7 лекарства.

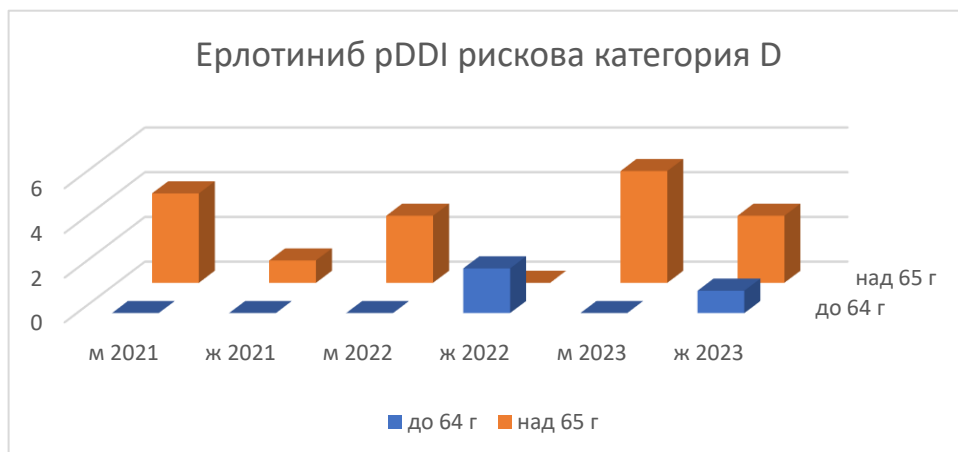
5.2 Оценка на връзката между възрастта и пола на пациентите и потенциалните лекарствени взаимодействия, спадащи в рискови категории X и/или D

5.2.1 Ерлотиниб За разглеждания период 2021 г. – 2023 г. за ерлотиниб са идентифицирани 44 случая при които има потенциални лекарствени взаимодействия рискова категория X и D.

В 19 от случаите се наблюдават само потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D, в 19 от случаите се наблюдават само потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X и в 6 от случаите се наблюдават едновременно потенциални лекарствени взаимодействия от двете групи X и D. (Табл. 22, 23, 24 Фиг. 26, 27, 28)

Табл. 22 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

Ерлотиниб рDDI рискова категория D									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	0	0	2	0	1	0	3	3
> 65 години	4	1	3	0	5	3	12	4	16
общо	4	1	3	2	5	4	12	7	19



Фиг. 26. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

Табл. 23 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X

Ерлотиниб pDDI рискова категория X									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	1	0	1	1	1	1	3	4
> 65 години	0	8	2	0	3	1	5	9	14
общо	0	9	2	1	4	2	6	12	18
					1 неуточнен пол				



Фиг. 27 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X

Табл. 24 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X и D

Ерлотиниб pDDI рискова категория X и D									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 65 години	0	1	2	0	3	0	5	1	6
общо	0	1	2	0	3	0	5	1	6



Фиг. 28 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X и D

Разпределени по възраст, пациентите ≤ 64 години имат общо 7 случаи с потенциални лекарствени взаимодействия, а тези над 65 години – 36 случаи с потенциални лекарствени взаимодействия (1 случай е изключен защото не е посочен пола на пациента). Разпределени по пол има слаб превес на мъжкия пол - случаите при мъжете са 23, а при жените – 20. (Табл. 25)

Табл. 25 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия

Ерлотиниб pDDI			
	м	ж	
18-64 години	1	6	7
> 65 години	22	14	36
	23	20	43

При изчисляване на коефициента на Пирсън се получи резултат 0,3276 - умерена корелация

5.2.2 Гефитиниб За разглеждания период 2021 г. – 2023 г. за гефитиниб са идентифицирани 24 случаи при които има потенциални лекарствени взаимодействия рискова категория D. Не са наблюдавани потенциални лекарствени взаимодействия рискова категория X (Табл. 26, Фиг. 29)

Табл. 26 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

Гефитиниб pDDI рискова категория D									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	1	0	1	0	0	0	2	2
> 65 години	2	2	1	3	3	5	6	10	16
не е уточнена възраст	1	1	1	0	1	2	3	3	6
общо	3	4	2	4	4	7	9	15	24



Фиг. 29 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

Разпределени по пол, преобладава женския пол - случаите при мъжете са 9, а при жените – 15. Разпределени по възраст, пациентите ≤ 64 години имат общо 2 случая с докладвани потенциални лекарствени взаимодействия, а тези над 65 години – 16 случая с докладвани потенциални лекарствени взаимодействия. При 6 от докладваните случаи не е уточнена възрастта на пациентите, в резултат на което е коригиран броя на случаите по пол – коригирани случаи при мъжете са 6 и 12 при жените. (Табл. 27)

Табл.27 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия

Гефитиниб pDDI			
	м	ж	
18-64 години	0	2	2
> 65 години	6	10	16
	6	12	18

При изчисляване на коефициента на Пирсън се получи резултат 0,2424 - слаба корелация.

5.2.3 Афатиниб Също както при гефитиниб, за афатиниб също не бяха наблюдавани потенциални лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор – лекарство рискова категория X.

За разглеждания период 2021 г. – 2023 г. за афатиниб са идентифицирани 9 случая при които има потенциални лекарствени взаимодействия рискова категория D. (Табл. 28, Фиг. 30)

Табл. 28 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

Афатиниб pDDI рискова категория D									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	0	0	0	2	1	2	1	3
> 65 години	2	1	0	0	0	1	2	2	4
не уточнена възраст	0	0	0	1	0	1	0	2	2
общо	2	1	0	1	2	3	4	5	9



Фиг. 30. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

Разпределени по пол, преобладава женския пол - случаите при мъжете са 4 а при жените – 5. Разпределени по възраст, пациентите ≤ 64 години имат общо 3 случая с потенциални лекарствени взаимодействия, а тези над 65 години – 4 случая с потенциални лекарствени взаимодействия. При 2 от докладваните случаи не е уточнена възрастта на пациентите, в резултат на което е коригиран броя на случаите по пол – коригирани случаи при мъжете са 4 и 3 при жените. (Табл. 29)

Табл.29. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия

Афатиниб pDDI			
	м	ж	
≤ 64 години	2	1	3
> 65 години	2	2	4
	4	3	7

При изчисляване на коефициента на Пирсън се получи резултат 0,1642 - слаба корелация.

5.2.4 Дакомитиниб За разглеждания период 2021 г. – 2023 г. за дакомитиниб са идентифицирани 23 случая при които има потенциални лекарствени взаимодействия рискова категория X и D.

В 17 от случаите се наблюдават само потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D, в 4 от случаите се наблюдават само потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X и в 2 от случаите се наблюдават едновременно потенциални лекарствени взаимодействия от двете рискови категории X и D. (Табл. 30, 31, 32 Фиг. 31, 32, 33)

Табл. 30 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

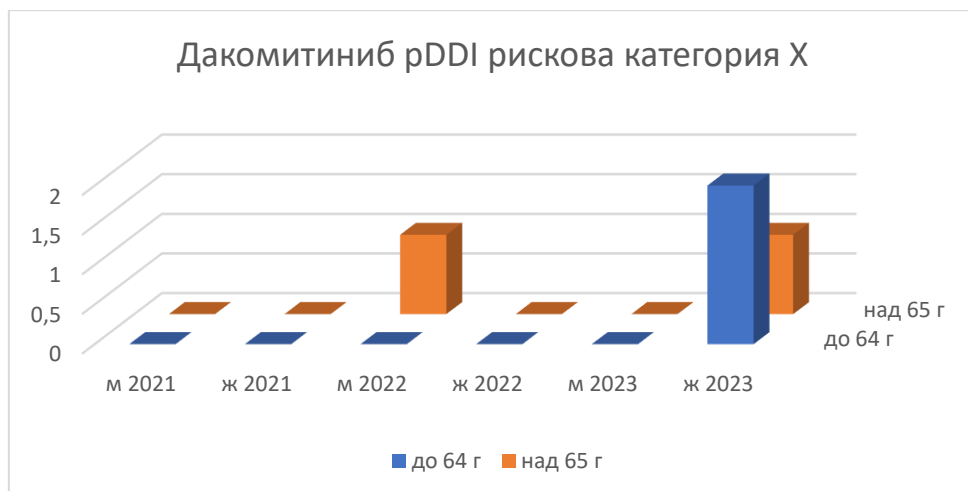
Дакомитиниб pDDI рискова категория D									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	3	1	2	1	8	2	13	15
> 65 години	0	0	2	0	0	0	2	0	2
общо	0	3	3	2	1	8	4	13	17



Фиг. 31. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

Табл. 31. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X

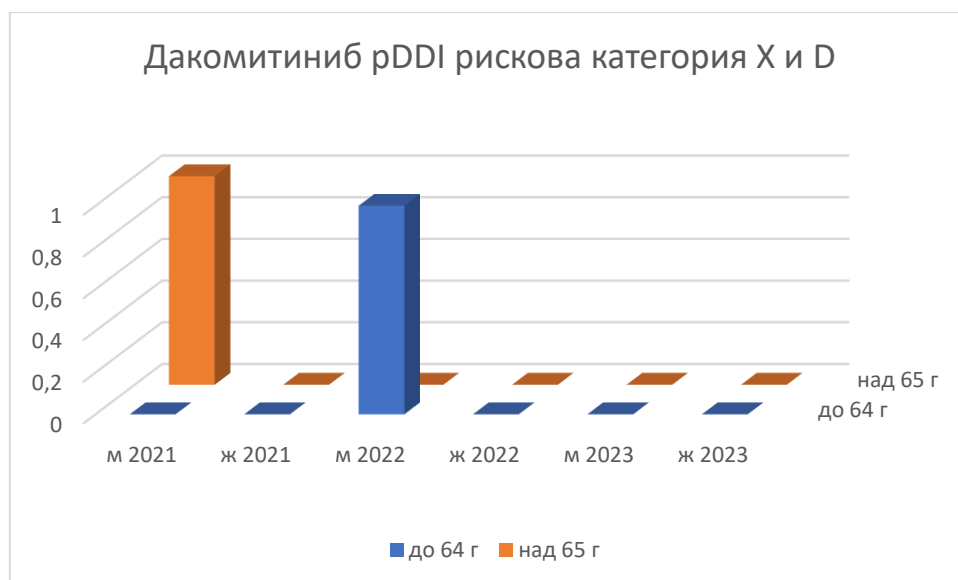
Дакомитиниб pDDI рискова категория X									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	0	0	0	0	2	0	2	2
> 65 години	0	0	1	0	0	1	1	1	2
общо	0	0	1	0	0	3	1	3	4



Фиг. 32. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X

Табл. 32. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D и рискова категория D

Дакомитиниб pDDI рискова категория X и D									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	0	1	0	0	0	1	0	1
> 65 години	1	0	0	0	0	0	1	0	1
общо	1	0	1	0	0	0	2	0	2



Фиг. 33. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D и към рискова категория X

Разпределени по възраст, пациентите ≤ 64 години имат общо 18 случаи с потенциални лекарствени взаимодействия, а тези над 65 години – 5 случаи с потенциални лекарствени взаимодействия. Разпределени по пол има превес на женския пол - случаите при мъжете са 7, а при жените – 16. (Табл. 33)

Табл. 33. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия

Дакомитиниб рDDI			
	м	ж	
18-64 години	3	15	18
> 65 години	4	1	5
	7	16	23

При изчисляване на коефициента на Пирсън се получи резултат 0,4937 - умерена корелация.

5.2.5 Осимертиниб За разглеждания период 2021 г. – 2023 г. за осимертиниб са идентифицирани 44 случая при които има докладвани потенциални лекарствени взаимодействия рискова категория X и D.

В 37 от случаите се наблюдават само потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D, а в 7 от случаите се наблюдават само докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X. (Табл. 34, 35 Фиг. 34, 35)

Табл. 34. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

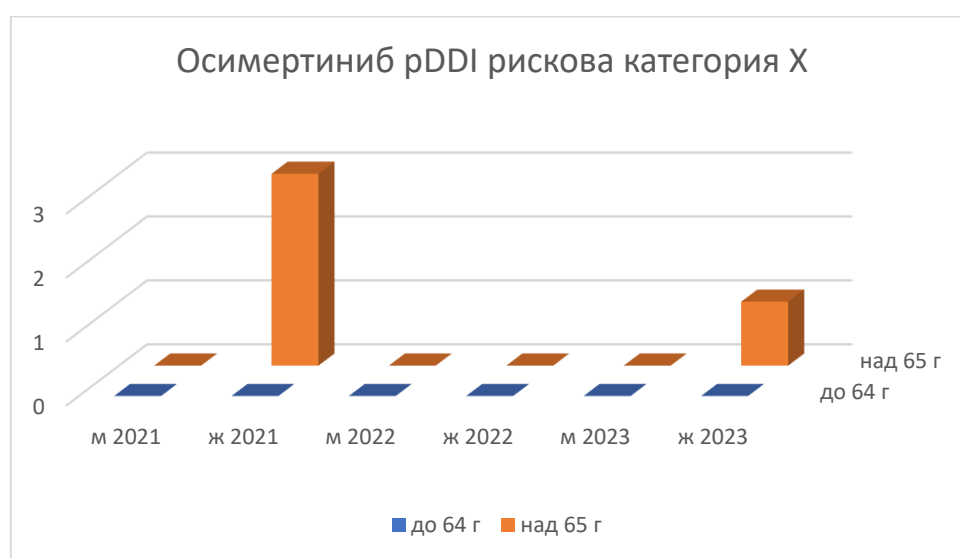
Осимертиниб рDDI рискова категория D									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	0	0	3	0	0	0	3	3
> 65 години	2	3	2	8	8	8	12	19	31
не уточнена възраст	0	0	0	1	0	2	0	3	3
сума	2	3	2	12	8	10	12	25	37



Фиг. 34. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория D

Табл. 35. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X

Осимертиниб DDI рискова категория X									
	2021		2022		2023		общо		сума
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
≤ 64 години	0	0	0	0	0	0	0	0	0
> 65 години	0	3	0	0	0	1	0	4	4
не уточнена възраст	0	1	0	1	0	0	0	2	2
общо	0	4	0	1	0	1	0	6	6
1 неопределена възраст и пол									
общо пациенти:									7



Фиг. 35. Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия принадлежащи към рискова категория X

Разпределени по възраст, пациентите ≤ 64 години имат общо 7 случаи с потенциални лекарствени взаимодействия, а тези над 65 години – 35 случаи с потенциални лекарствени взаимодействия (8 случаи са изключени защото не е посочен пол или уточнена възраст на пациента). Разпределени по пол има превес на женския пол - случаите при мъжете са 14, а при жените – 28. (Фиг. 36)

Табл. 36 Разпределение на пациентите по възраст и пол при докладвани потенциални лекарствени взаимодействия

Осимертиниб pDDI			
	м	ж	
18-64 години	0	3	3
> 65 години	12	23	35
	12	26	38

Коефициентът на Пирсън е 0,1952 - слаба корелация

Оценяването на връзката между възрастта и пола на пациентите и потенциалните лекарствени взаимодействия, спадащи в рискови категории X и/или D беше направено

чрез изчисляване коефициента на Пирсън. Умерена зависимост беше наблюдавана при ерлотиниб и дакомитиниб, а слаба зависимост - за гефитиниб, афатиниб и осимертиниб.

6. Анализ на потенциалните НЛР докладвани в EudraVigilance при употреба на EGFR -инхибитор:

- към общия брой случаи с НЛР докладвани в EudraVigilance
- към броя НЛР при случаите само с употреба на EGFR-инхибитор
- към броя НЛР при случаите EGFR-инхибитор - лекарствени комбинации, когато има идентифицирани EGFR-инхибитор - лекарство взаимодействия от рисковата категория D и/или X.

При сравняване на изчислените среден брой докладвани подозирани НЛР във всички докладвани случаи в EudraVigilance, най-голям среден брой НЛР са били докладвани в случаите на терапия с дакомитиниб (3,09 за 2021 г., 3,97 за 2022 г. и 6,99 за 2023 г.) и гефитиниб (3,43 за 2021 г., 3,42 за 2022 г. и 3,21 за 2023 г.), а най-малък среден брой подозирани НЛР – в случаите на терапия с осимертиниб (2,39 за 2021 г., 2,10 за 2022 г. и 2,23 за 2023 г.). (Табл. 37)

Табл. 37. Среден брой докладвани подозирани НЛР на един случай в EudraVigilance

EGFR - инхибитор	2021			2022			2023		
	среден брой	стандартно отклонение	коефициент на вариация (%)	среден брой	стандартно отклонение	коефициент на вариация (%)	среден брой	стандартно отклонение	коефициент на вариация (%)
Ерлотиниб	2,94	2,59	88,3	2,77	2,75	99,34	2,46	2,00	81,35
Гефитиниб	3,43	4,19	122,07	3,42	2,83	82,63	3,21	2,20	68,55
Афатиниб	2,90	2,73	94,21	2,98	2,94	98,59	2,99	3,08	102,91
Дакомитиниб	3,09	3,33	107,93	3,97	5,53	139,28	6,99	6,73	96,28
Осимертиниб	2,39	2,33	97,73	2,10	2,01	95,85	2,23	2,17	97,93

При случаите когато имаме употреба само на един EGFR-инхибитор, най-голям среден брой подозирани НЛР са докладвани за дакомитиниб – 2,74 за 2021 г., 3,2 за 2022 г. и 4,65 за 2023 г., а най-малък среден брой подозирани НЛР – при лечение с осимертиниб – 2,02 за 2021 г., 1,86 за 2022 г. и 1,94 за 2023 г.. Случаите с употреба единствено на ерлотиниб също показват нисък среден брой на докладвани подозирани НЛР – 2,23 за 2021 г., 2,14 за 2022 г. и 2,12 за 2023 г. (Табл. 38)

Табл. 38 Среден брой докладвани НЛР при случаите, когато има лечение само с един EGFR - инхибитор

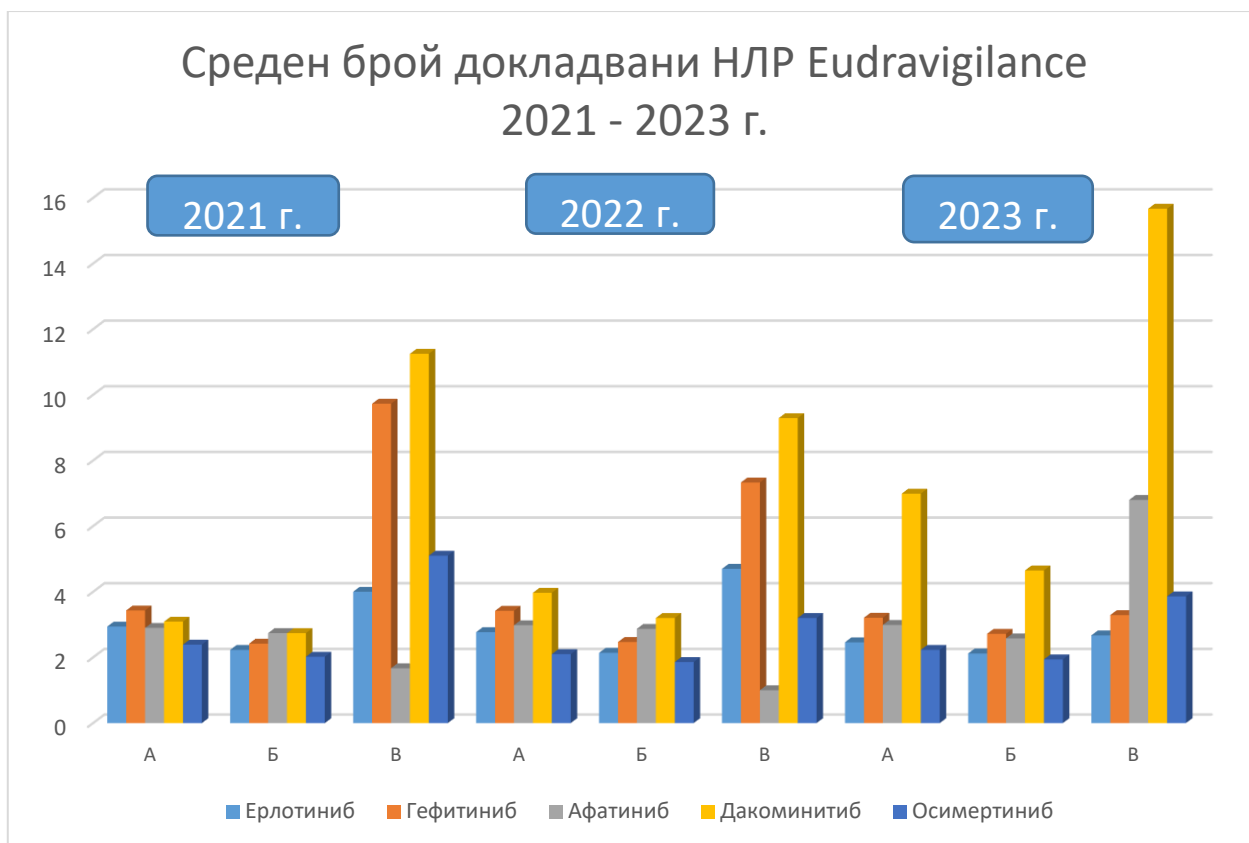
EGFR - инхибитор	2021			2022			2023		
	среден брой	стандартно отклонение	коэффициент на вариация (%)	среден брой	стандартно отклонение	коэффициент на вариация (%)	среден брой	стандартно отклонение	коэффициент на вариация (%)
Ерлотиниб	2,23	1,74	78,07	2,14	1,39	64,79	2,12	1,38	65,22
Гефитиниб	2,42	1,87	77,21	2,47	1,65	66,78	2,72	2,2	80,85
Афатиниб	2,74	2,17	79,07	2,87	3,03	105,86	2,58	2,32	90,15
Дакомитиниб	2,74	2,91	105,93	3,2	2,44	76,03	4,65	3,95	84,88
Осимертиниб	2,02	2,1	103,93	1,86	1,81	97,33	1,94	1,92	98,95

При изследване на случаите на лекарствени комбинации където се наблюдава лекарствено взаимодействие EGFR-инхибитор – лекарство с рискова категория X и/или D се вижда, че броят на докладваните подозирани НЛР нараства. Най-голям среден брой НЛР е докладван за случаите с употреба на дакомитиниб – 11,25 за 2021 г., 9,29 за 2022 г. и 15,67 за 2023 г. След дакомитиниб, следващото лекарство с голям среден брой докладвани подозирани НЛР е гефитиниб – 9,73 за 2021 г. и 7,33 за 2022 г., а за 2023 г. – за афатиниб са докладвани средно 6,73 подозирани НЛР. С най-малък среден брой докладвани подозирани НЛР за 2021 г. и за 2022 г. е афатиниб – съответно 1,67 и 1,00, а за 2023 г. – ерлотиниб с 2,67 среден брой докладвани подозирани НЛР. (Табл. 39)

Табл. 39. Среден брой докладвани НЛР при случаите на лекарствени комбинации където се наблюдава лекарствено взаимодействие EGFR-инхибитор – лекарство с рискова категория X и/или D.

EGFR - инхибитор	2021			2022			2023		
	среден брой	стандартно отклонение	коэффициент на вариация в %	среден брой	стандартно отклонение	коэффициент на вариация в %	среден брой	стандартно отклонение	коэффициент на вариация в %
Ерлотиниб	4,00	2,18	54,49	4,70	6,94	147,73	2,67	2,62	98,43
Гефитиниб	9,73	14,02	144,13	7,33	8,14	110,97	3,29	2,19	66,51
Афатиниб	1,67	0,47	28,28	1,00	0,00	0,00	6,80	6,27	92,26
Дакомитиниб	11,25	3,03	26,94	9,29	5,01	53,91	15,67	9,58	61,13
Осимертиниб	5,10	5,87	115,15	3,20	2,91	90,89	3,86	2,93	76,02

При сравняване на средния брой докладвани подозирани НЛР когато имаме употреба само на един EGFR-инхибитор със средния брой на всички случаи със докладвани НЛР на същия EGFR-инхибитор и със средния брой НЛР когато се наблюдава лекарствено взаимодействие EGFR-инхибитор – лекарство с рискова категория X и/или D се вижда, че с изключение на резултатите за афатиниб през 2021 и 2022 години, за всички останали EGFR – инхибитори се наблюдава увеличение на средния брой докладвани подозирани НЛР когато има лекарствено взаимодействие EGFR-инхибитор – лекарство с рискова категория X и/или D. (Фиг. 36)



Фиг. 36. Среден брой докладвани подозирани НЛР в EudraVigilance разпределени като среден брой докладвани подозирани НЛР във всички докладвани случаи в EudraVigilance (А), среден брой НЛР при употреба само на един EGFR- инхибитор (Б) и среден брой докладвани НЛР когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на EGFR-инхибитора с рискова категория X и/или D (В) за периода 2021 г. – 2023 г.

При ерлотиниб се наблюдава увеличаване на средния брой докладвани подозирани НЛР, както следва:

- за 2021 г. - 2,23 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само ерлотиниб спрямо 4,00 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на ерлотиниб с рискова категория X и/или D;
- за 2022 г. увеличението е съответно от 2,14 среден брой докладвани подозирани НЛР, когато в терапията се използва само ерлотиниб на 4,70 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на ерлотиниб с рискова категория X и/или D и
- за 2023 г. - от 2,12 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само ерлотиниб, спрямо 2,67 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на ерлотиниб с рискова категория X и/или D.

При гефитиниб се наблюдава увеличаване на средния брой докладвани НЛР както следва:

- за 2021 г. - 2,42 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само гефитиниб спрямо 9,73 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие гефитиниб – лекарство с рискова категория X и/или D;
- за 2022 г. увеличението е съответно от 2,47 среден брой докладвани подозирани НЛР, когато в терапията се използва само гефитиниб на 7,33 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на гефитиниб с рискова категория X и/или D и

- за 2023 г. - 2,72 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само гефитиниб спрямо 3,29 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на гефитиниб с рискова категория X и/или D.

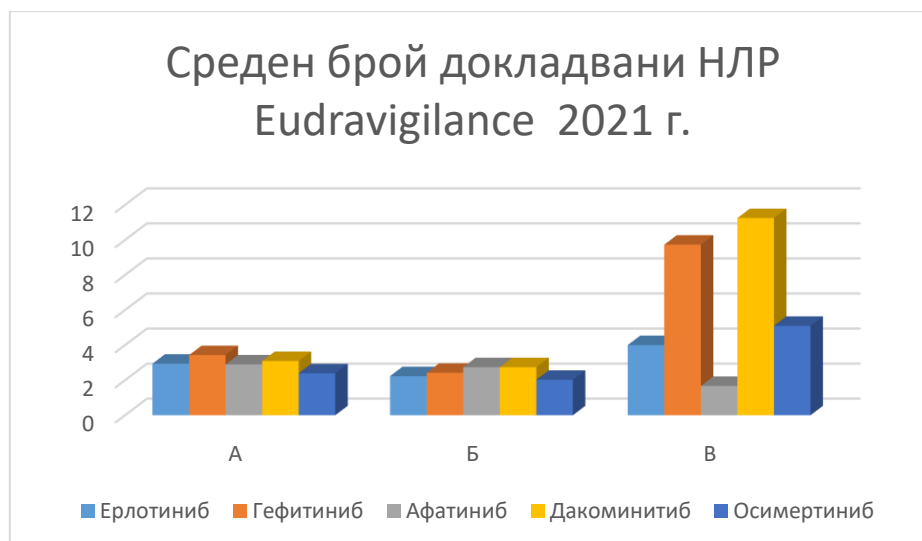
За афатиниб се наблюдава намаляване на средния брой докладвани НЛР когато се наблюдава лекарствено взаимодействие афатиниб – лекарство с рискова категория X и/или D за 2021 г. (2,74 към 1,67 среден брой докладвани НЛР) и за 2022 г. (2,87 към 1,00 среден брой докладвани НЛР), но през 2023 г. се наблюдава увеличаване на средния брой докладвани НЛР 2,58 среден брой докладвани НЛР. когато в терапията се използва само афатиниб спрямо 6,80 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие афатиниб – лекарство с рискова категория X и/или D.

При дакомитиниб се наблюдават най-голям среден брой докладвани НЛР и в двете групи, но също така и увеличение на средния брой докладвани НЛР когато се наблюдава лекарствено взаимодействие дакомитиниб – лекарство с рискова категория X и/или D, както следва:

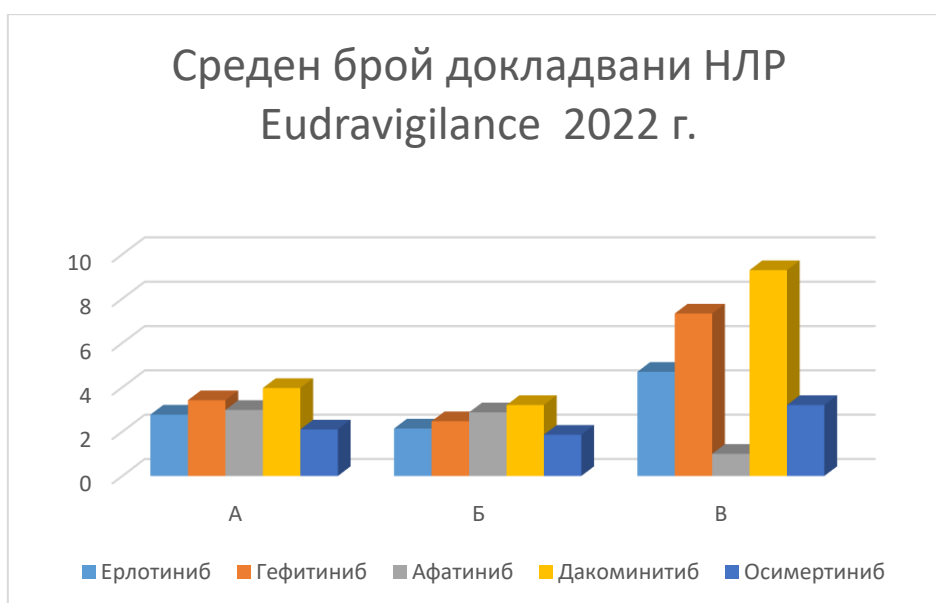
- за 2021 г. - 2,74 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само дакомитиниб спрямо 11,25 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие дакомитиниб – лекарство с рискова категория X и/или D;
- за 2022 г. увеличението е съответно от 3,2 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само дакомитиниб на 9,29 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие дакомитиниб – лекарство с рискова категория X и/или D и
- за 2023 г. - 4,65 среден брой докладвани НЛР когато в терапията се използва само дакомитиниб на 15,67 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие дакомитиниб – лекарство с рискова категория X и/или D.

При осимертиниб се наблюдава увеличаване на средния брой докладвани НЛР както следва:

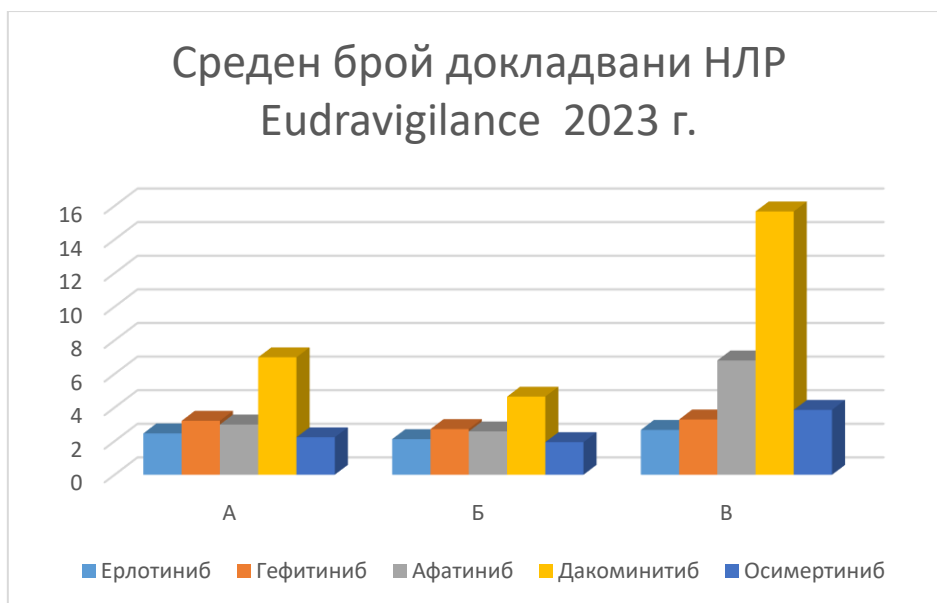
- за 2021 г. - 2,02 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само осимертиниб спрямо 5,10 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие осимертиниб – лекарство с рискова категория X и/или D;
- за 2022 г. увеличението е съответно от 1,86 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само осимертиниб на 3,2 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие осимертиниб – лекарство с рискова категория X и/или D и
- за 2023 г. - 1,94 среден брой докладвани НЛР, когато в терапията се използва само осимертиниб на 3,86 среден брой докладвани НЛР, когато се наблюдава лекарствено взаимодействие осимертиниб – лекарство с рискова категория X и/или D. (Фиг. 37, 38, 39)



Фиг. 37. Среден брой докладвани подозирани НЛР в EudraVigilance разпределени като среден брой докладвани подозирани НЛР във всички докладвани случаи в EudraVigilance (А), среден брой НЛР при употреба само на един EGFR- инхибитор (Б) и среден брой докладвани НЛР когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на EGFR-инхибитора с рискова категория X и/или D (В) за 2021 г.



Фиг. 38. Среден брой докладвани подозирани НЛР в EudraVigilance разпределени като среден брой докладвани подозирани НЛР във всички докладвани случаи в EudraVigilance (А), среден брой НЛР при употреба само на един EGFR- инхибитор (Б) и среден брой докладвани НЛР когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на EGFR-инхибитора с рискова категория X и/или D (В) за 2022 г.



Фиг. 39. Среден брой докладвани подозирани НЛР в EudraVigilance разпределени като среден брой докладвани подозирани НЛР във всички докладвани случаи в EudraVigilance (А), среден брой НЛР при употреба само на един EGFR- инхибитор (Б) и среден брой докладвани НЛР когато се наблюдава лекарствено взаимодействие на EGFR-инхибитора с рискова категория X и/или D (В) за 2023 г.

7. Оценяване за взаимовръзка между докладваните в EudraVigilance случаи с нежелани лекарствени реакции и идентифицираните лекарствени взаимодействия рискова категория X и/или D

От докладваните в EudraVigilance случаи с подозирани нежелани лекарствени реакции към EGFR - инхибиторите ерлотиниб, гефитиниб, афатиниб, дакомитиниб и осимертиниб бяха селектирани всички случаи, при които се наблюдават лекарствени взаимодействия между EGFR-инхибитор и друго лекарство, принадлежащи към рискова категория X и/или D. Бяха селектирани 144 случая, които бяха разпределени в 5 групи според EGFR-инхибитора.

За всеки един случай от EudraVigilance беше взета следната информация: възрастова група, пол на пациента, всички докладвани подозирани НЛР, списък на лекарствата. Към вече идентифицираните чрез дигиталната платформа UpToDate® Lexidrug™ лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор – лекарство рискова категория X и/или D бяха добавени и лекарствените взаимодействия EGFR-инхибитор – лекарство рискова категория C, ако бяха наблюдавани за конкретния случай. Лекарствените взаимодействия EGFR-инхибитор – лекарство рискова категория B не бяха анализирани, защото въпреки че посочените лекарства могат да взаимодействат помежду си, има малко или никакви доказателства за клинични ефекти в резултат на едновременната им употреба и съответно – не е необходимо да се предприемат мерки като наблюдение или промяна в терапията при едновременната им употреба.

Въз основа на информацията за фармакологичните свойства на EGFR – инхибиторите и медикаментите, които са докладвани като едновременно приемани, беше направен коментар за механизмите на възможните лекарствени взаимодействия и дали някои или всички от изброените нежелани лекарствени реакции са вече докладвани в КХП на лекарствата, участващи във взаимодействието. Според това дали лекарственото взаимодействие с участието на EGFR-инхибитора повлиява фармакологичните свойства и ефекти на самия EGFR-инхибитор и/или на някое друго лекарство беше приета взаимовръзка и случаите бяха разделени в две групи Група 1. Лекарственото взаимодействие с участие на EGFR-

инхибитора не може да причини нито една от докладваните НЛР или Група 2. Лекарственото взаимодействие с участие на EGFR-инхибитора може да причини поне една от докладваните НЛР. Понеже в много от случаите имаше и лекарствени взаимодействия EGFR-инхибитор – лекарство рискова категория C, то група 2 беше разделена на 2.1 когато рисковата категория е X и/или D и 2.2, когато рисковата категория е C. Въз основа на направения анализ, бяха идентифицирани случаи, при които лекарствено взаимодействие с участие на EGFR-инхибитора може да е причина за докладвана нежелана лекарствена реакция. Бяха направени препоръки за клиничната практика с оглед избягване на лекарственото взаимодействие.

7.1 Ерлотиниб За ерлотиниб бяха идентифицирани 44 случаи при които има лекарственото взаимодействие с участие на ерлотиниб, като при 32 от случаите имаше само едно лекарствено взаимодействие с участието на EGFR-инхибитора, а в 12 от случаите – две лекарствени взаимодействия с участието на EGFR-инхибитора. В 38 от случаите (86,36%), лекарственото взаимодействие с участието на ерлотиниб не може да е причина за нито една от докладваните НЛР. В 7 от случаите (15,90%), докладваните НЛР в EudraVigilance може да бъдат следствие от лекарствено взаимодействие, като 5 от тези случаи са в резултат на лекарствено взаимодействие с рискова категория X и/или D. (Табл. 40)

Табл. 40 Взаимовръзка между докладвани подозирани НЛР и идентифицирани лекарствени взаимодействия ерлотиниб – лекарство рискова категория X и/или D (2.1) и рискова категория C (2.2)

Ерлотиниб	не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини:			общо случаи	относителен дял (%)	
		поне една от докладваните НЛР (2.1) X, D	поне една от докладваните НЛР (2.2) C	общо		не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини
1	2	3	4	5=3+4	6=2+5	7	8
Лекарственото взаимодействие с участие на EGFR-инхибитора, от които:	38	5	2	7	44	86,36	15,90
Едно pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	29	3	0	3	32	90,62	9,37
Две pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	9	2	1	3	12	75,00	25,00

7.2 Гефитиниб За гефитиниб бяха идентифицирани 24 случаи при които има лекарственото взаимодействие с участие на гефитиниб, като при 14 от случаите имаше само едно лекарствено взаимодействие с участието на гефитиниб, в 9 от случаите – две лекарствени взаимодействия с участието на гефитиниб и в 1 случай бяха идентифицирани 3 лекарствени взаимодействия, всяко с участието на гефитиниб. В 16 от случаите (66,66%), лекарственото взаимодействие не може да е причина за нито една от докладваните подозирани НЛР. В 8 от случаите обаче (33,33%), докладваните НЛР в EudraVigilance може да бъдат следствие от лекарствено взаимодействие, като 6 от тези случаи са в резултат на лекарствено взаимодействие с рискова категория X и/или D, а в два от случаите - резултат на лекарствено взаимодействие с рискова категория C. (Табл. 41)

Табл. 41. Взаимовръзка между докладвани подозирани НЛР и идентифицирани лекарствени взаимодействия гефитиниб – лекарство рискова категория X и/или D (2.1) и рискова категория C (2.2)

Гефитиниб	не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини:			общо случаи	относителен дял (%)	
		поне една от докладваните НЛР (2.1) X, D	поне една от докладваните НЛР (2.2) C	общо		не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини
1	2	3	4	5=3+4	6=2+5	7	8
Лекарственото взаимодействие с участие на EGFR-инхибитора, от които:	16	6	2	8	24	66,66	33,33
Едно pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	10	4	0	4	14	71,42	28,57
Две pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	6	2	1	3	9	66,66	33,33
Три pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	0	0	1	1	1	0	100

7.3 Афатиниб За афатиниб бяха идентифицирани 9 случая при които има лекарствено взаимодействие с участието на афатиниб, като при 2 от случаите имаше само едно лекарствено взаимодействие с участието на афатиниб, а в 7 от случаите – две лекарствени взаимодействия с участието на афатиниб. В 1 случай (11,1%), лекарственото взаимодействие не може да е причина за нито една от докладваните подозирани НЛР. В 8 от случаите (88,9%), докладваните НЛР в EudraVigilance може да бъдат следствие от лекарствено взаимодействие, като всички случаи са резултат на лекарствено взаимодействие с рискова категория X и/или D. (Табл. 42)

Табл. 42 Взаимовръзка между докладвани подозирани НЛР и идентифицирани лекарствени взаимодействия афатиниб – лекарство рискова категория X и/или D (2.1) и рискова категория C (2.2)

Афатиниб	не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини:			общо случаи	относителен дял (%)	
		поне една от докладваните НЛР (2.1) X, D	поне една от докладваните НЛР (2.2) C	общо		не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини
1	2	3	4	5=3+4	6=2+5	7	8
Лекарственото взаимодействие с участие на EGFR-инхибитора, от които:	1	8	0	8	9	11,11	88,88
Едно pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	0	2	0	2	2	0	100
Две pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	1	6	0	6	7	14,28	85,71

7.4 Дакомитиниб В EudraVigilance бяха идентифицирани 23 случая при които има потенциално лекарственото взаимодействие с участие на дакомитиниб, като при 13 от случаите имаше само едно лекарствено взаимодействие с участието на дакомитиниб, в 5 от случаите – две лекарствени взаимодействия с участието на дакомитиниб, в 1 случай бяха идентифицирани 3 лекарствени взаимодействия, в 3 случаи - 4 лекарствени взаимодействия и в 1 случай – 6 лекарствени взаимодействия, всяко с участието на дакомитиниб. В 5 от случаите (21,73%), лекарственото взаимодействие с участие на дакомитиниб не може да е причина за нито една от докладваните НЛР. В 18 от случаите обаче (78,26%), докладваните подозирани НЛР в EudraVigilance може да бъдат следствие от лекарствено взаимодействие, като 17 от тези случаи са в резултат на лекарствено взаимодействие с рискова категория X и/или D и само 1 от случаите - на лекарствено взаимодействие с рискова категория C. (Табл. 43)

Табл 43. Взаимовръзка между докладвани подозирани НЛР и идентифицирани лекарствени взаимодействия дакомитиниб – лекарство рискова категория X и/или D (2.1) и рискова категория C (2.2)

Дакомитиниб	не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини:			общо случаи	относителен дял (%)	
		поне една от докладваните НЛР (2.1) X, D	поне една от докладваните НЛР (2.2) C	общо		не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини
1	2	3	4	5=3+4	6=2+5	7	8
Лекарственото взаимодействие с участие на EGFR-инхибитора, от които:	5	17	1	18	23	21,73	78,26
Едно pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	5	8	0	8	13	38,46	61,53
Две pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	0	5	0	5	5	0	100
Три pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	0	1	0	1	1	0	100
Четири pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	0	2	1	3	3	0	100
Шест pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	0	1	0	1	1	0	100

7.5 Осимертиниб Бяха идентифицирани 44 случая, при които има потенциално лекарственото взаимодействие с участие на осимертиниб, като при 28 от случаите имаше само едно лекарствено взаимодействие с участието на осимертиниб, в 12 от случаите бяха идентифицирани две лекарствени взаимодействия с участието на осимертиниб, в 2 случаи бяха идентифицирани 3 лекарствени взаимодействия, в 1 случаи - 4 лекарствени взаимодействия и в 1 случай - 5 лекарствени взаимодействия, всяко с участието на осимертиниб. В 25 от случаите (56,81%), лекарственото взаимодействие не може да е причина за нито една от докладваните НЛР. В 19 от случаите обаче (43,18%), докладваните подозирани НЛР в EudraVigilance може да бъдат следствие от лекарствено взаимодействие, като 12 от тези случаи са в резултат на лекарствено взаимодействие с рискова категория X и/или D, в 2 от случаите – на лекарствено взаимодействие с рискова категория C, а в 5 от случаите - докладваните НЛР може да са

резултат на едновременно лекарствено взаимодействие рискова категория X и/или D и рискова категория C. (Табл. 44)

Табл. 44 Взаимовръзка между докладвани подозирани НЛР и идентифицирани лекарствени взаимодействия осимертиниб – лекарство рискова категория X и/или D (2.1), рискова категория C (2.2) и при едновременно наблюдавани лекарствени взаимодействия от рискова категория X и/или D и рискова категория C

Осимертиниб	не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини:				общо случаи	относителен дял (%)	
		поне една от докладваните НЛР (2.1) X, D	поне една от докладваните НЛР (2.2) C	pDDIs може да причини поне една от докладваните НЛР (2.1) X, D и (2.2) C	общо		не може да причини нито една от докладваните НЛР (1)	може да причини
1	2	3	4	5	6=3+4+5	7=2+6	8	9
Лекарствено взаимодействие с участие на EGFR-инхибитора, от които:	25	12	2	5	19	44	56,81	43,18
Едно pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	19	9	0	0	9	28	67,85	32,14
Две pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	5	3	1	3	7	12	41,66	58,33
Три pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	1	0	1	0	1	2	50	50
Четири pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	0	0	0	1	1	1	0	100
Пет pDDI EGFR-инхибитор-лекарство	0	0	0	1	1	1	0	100

От общо идентифицирани и анализирани 144 случая при които има потенциално лекарствено взаимодействие с участието на EGFR-инхибитора и принадлежащо към рискова категория X и/или D, при 63 от тях може да има взаимовръзка с докладваните подозирани НЛР в EudraVigilance. С най-голям относителен дял за възможна взаимовръзка между лекарствено взаимодействие и докладвани НЛР са афатиниб (88,88%) и дакомитиниб (78,26%). При осимертиниб 43,18% от докладваните подозирани НЛР може да бъдат следствие от лекарствено взаимодействие на осимертиниб. При 63 случая лекарствените взаимодействия могат да бъдат причина за наблюдавани поне 1 НЛР. Като абсолютен брой, най-много случаи бяха идентифицирани при терапия с осимертиниб (19) и дакомитиниб (18), но като относителен

дъл, при ерлотиниб и гефитиниб потенциалните лекарствени взаимодействия, които могат да причинят НЛР са с най-нисък относителен дял – при ерлотиниб 20,45% и гефитиниб – 37,5%, а при осимертиниб относителния дял е 43,18% (Табл. 45) Като резултат, с оптимизиране на лекарствената терапия, могат да бъдат избегнати лекарствени взаимодействия и оттам – да се намалят нежеланите лекарствени реакции.

Табл. 45. Взаимовръзка между докладвани подозирани НЛР и идентифицирани лекарствени взаимодействия EGFR - инхибитор – лекарство рискова категория X и/или D (2.1), рискова категория C (2.2) и при едновременно наблюдавани лекарствени взаимодействия от рискова категория X и/или D и рискова категория C

EGFR - инхибитор	не може да причини нико една от докладвани те НЛР (1)	може да причини:				общо случа и	относителен дял (%)	
		поне една от докладвани те НЛР (2.1) X, D	поне една от докладван ите НЛР (2.2) C, B	pDDIs може да причини поне една от докладваните НЛР (2.1) X, D и (2.2) C	общо		не може да причини нико една от докладвани те НЛР (1)	може да причини
1	2	3	4	5	6=3+4+ 5	7=2+ 6	8	9
Ерлотиниб	35	7	2	0	9	44	79,54	20,45
Гефитиниб	15	6	3	0	9	24	62,50	37,50
Афатиниб	1	8	0	0	8	9	11,11	88,88
Дакомитиниб	5	17	1	0	18	23	21,73	78,26
Осимертиниб	25	12	2	5	19	44	56,81	43,18
	Общо:	63				144		

За EGFR – инхибиторите от първо поколение ерлотиниб и гефитиниб и EGFR – инхибитора от второ поколение - дакомитиниб, най-често бяха идентифицирани лекарствени взаимодействия рискова категория X и/или D при едновременната употреба с H2 –рецепторни блокери, антиациди, инхибитори на протонната помпа (PPIs) и калиево-конкурентни киселинни блокери (PCABs). Едновременната употреба на двата класа медикаменти води до фармакокинетично взаимодействие на ниво резорбция – промяната в киселинността на горните отдели на ГИТ поради употреба на H2 – блокери, антиациди, PPIs и PCABs води до намалена резорбция на EGFR – инхибитора и респективно – намалена бионаличност. Бяха наблюдавани няколко случая на докладвани НЛР Прогресия на онкологичното заболяване и едновременната употреба на ерлотиниб, гефитиниб и дакомитиниб. Докладвана липса на ефект от лекарството е докладвана при едновременната употреба на ерлотиниб и терифлуномид (CYP1A2 умерен индуктор). Като резултат от това взаимодействие е възможно да се наблюдава намалена бионаличност на ерлотиниб поради индукция на ензима CYP1A2, отговорен за метаболизма на ерлотиниб.

Инхибиторите на P-gr могат да повишат серумната концентрация на афатиниб и да доведат до проявата на нежелани лекарствени реакции, характерни за афатиниб. Този фармакокинетичен механизъм беше основно наблюдаван при идентифицираните лекарствени взаимодействия при афатиниб. Въпреки че бяха идентифицирани малък брой лекарствени взаимодействия с участието на афатиниб (9 случая), то при 8 от тях лекарственото взаимодействие беше в резултат на P-gr инхибиране и наблюдаваните подозирани НЛР бяха докладвани в КХП на афатиниб (диария, обрив, гадене и повръщане). При един случай с употреба на афатиниб бяха

докладвани следните НЛР: *Алопеция, Акнеиформен дерматит, Диария, Световъртеж, Непоносимост към лекарства, Сухо око, Суха кожа, Дисгеузия, Абнормно усещане, Хипоестезия, Неподходящ график на приложение на продукта, Безсъние, Прогресия на злокачественото заболяване, Метастази в ЦНС, Припадъци, Ексфолиация на кожата, Преходна исхемична атака, Непридържане към лечението, Инфекция на пикочните пътища.* В този случай бяха идентифицирани 2 потенциални лекарствени взаимодействия на афатиниб – с циклоспорин (рискова категория D) и с омепразол (рискова категория C). Част от изброените подозирани НЛР например: Акнеиформен дерматит, Диария, Сухо око, Суха кожа, Ексфолиация на кожата са докладвани при употребата на афатиниб. Едновременната употреба на афатиниб с циклоспорин (P-gp/ABCB1 инхибитор) може да повиши серумната концентрация на афатиниб. Следователно не може да се изключи взаимовръзка между тези НЛР и лекарство-лекарство взаимодействие афатиниб – циклоспорин. Инхибиторите на протонната помпа (PPI) могат да намалят терапевтичния ефект на афатиниб когато се използват заедно. Въпреки че изглежда, че инхибиторите на протонната помпа (PPI) не променят фармакокинетиката на афатиниб, ретроспективни проучвания стигат до заключението, че те могат да намалят преживяемостта на пациенти с НДКРБД т.е не може да се изключи взаимовръзка между прогресията на злокачественото заболяване и лекарство-лекарство взаимодействие афатиниб – PPI. След анализиране беше прието, че лекарствените взаимодействия с участие на EGFR-инхибитора може да причинят поне една от докладваните НЛР.

При анализиране на един случай на употреба на дакомитиниб в лекарствена терапия с докладвано едновременно прилагане на 19 лекарства, бяха идентифицирани четири потенциални лекарствени взаимодействия с участието на дакомитиниб: едно с категория на риска X, едно с категория на риска D и две с категория на риска C. От изброените НЛР следните са докладвани при употребата на дакомитиниб: *Астения, Диария, Стоматит.* Описаните НЛР не би трябвало да са резултат на лекарствени взаимодействия дакомитиниб – PPI и дакомитиниб – H2 антагонист, тъй като разтворимостта на дакомитиниб намалява при повишаване на рН на горните отдели на ГИТ и следователно се намалява резорбцията на дакомитиниб, а оттам и неговата бионаличност. Следователно не би трябвало да има взаимовръзка между докладваните НЛР и едновременната употреба дакомитиниб – PPI и дакомитиниб – H2 антагонист. Тъй като беше поставено като условие, че ще бъдат анализирани всички възможни фармакологични взаимодействия на EGFR-инхибитора спрямо докладваните подозирани НЛР, беше разгледано и лекарственото взаимодействие дакомитиниб – трамадол и дакомитиниб – тамсулозин (рискова категория C). Дакомитиниб като силен инхибитор на CYP2D6 може да намали серумните концентрации на активния метаболит(и) на трамадол и да повишат серумната концентрация на трамадол и на тамсулозин, съответно да се наблюдават НЛР характерни за трамадол (повишено артериално налягане, респираторен дистрес) и тамсулозин (астения, световъртеж). Следователно не може да се изключи взаимовръзка между докладваните НЛР характерни за трамадол и тамсулозин и едновременната им употреба с дакомитиниб.

При едновременна употреба на осимертиниб с амиодарон (рискова категория D) и моксифлоксацин (рискова категория C) са докладвани в EudraVigilance следните подозирани НЛР: *Сърдечно заболяване, Torsade de pointes.* Удължаването на QTc интервала може да доведе до повишен риск от камерни тахикардии (напр. torsade de pointes) или внезапна смърт. Удължаване на QT интервала е нечеста НЛР ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), докладвана при употребата на осимертиниб. Лекарствата с най-висок риск от удължаване на QT интервала (напр. амиодарон) могат да усилят ефекта на удължаване на QTc на осимертиниб. Хинолоновите антибиотици, удължаващи QT-интервала, също могат да засилят ефекта на удължаване на

QTc-интервала на киназните инхибитори. Следователно взаимовръзка между едновременната употреба на осимертиниб, амиодарон и моксифлоксацин и докладваната НЛР Torsade de pointes не може да бъде изключена.

Едновременната употреба на рифампицин и осимертиниб беше докладвана при 4 случая. Рифампицин, като мощен индуктор на CYP3A4 може да намали серумната концентрация на осимертиниб. Лекарственото взаимодействие между рифампицин и осимертиниб е рискова категория D. От наблюдаваните 4 случая, при 2 е намерена възможна взаимовръзка между едновременната употреба на двете лекарства и докладваните подозирани НЛР. В първия случай, е докладвана НЛР *Наличието на метастази в ЦНС* като израз на прогресия на заболяването. Следователно взаимовръзка между едновременната употреба на осимертиниб и рифампицин и докладваната потенциална НЛР не може да бъде изключена. При втория случай са докладвани НЛР *Астения, Лекарствено взаимодействие, Безсъние, Прогресия на злокачественото заболяване*. В този случай има докладвана едновременна употреба на Осимертиниб с Рифампицин (CYP3A4 мощен индуктор, рискова категория D) и Осимертиниб с Метамизол (CYP3A4 умерен индуктор, рискова категория C). Едновременната употреба на рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4) с осимертиниб и метамизол (умерен индуктор на CYP3A4) с осимертиниб може да доведе до намалена серумната концентрация на EGFR-инхибитора. Следователно взаимовръзка между едновременната употреба на осимертиниб и рифампицин и осимертиниб и метамизол и докладваната НЛР *Прогресия на злокачественото заболяване* не може да бъде изключена.

Анализ на възможната взаимовръзка между идентифицираните потенциални лекарствени взаимодействия и докладваните НЛР в EudraVigilance беше направен за всичките 63 случая и е включен в Приложение 2.

От общо идентифицирани и анализирани 144 случая при които има лекарствено взаимодействие с участието на EGFR-инхибитора и принадлежащо към рискова категория X и/или D, при 63 от тях може да има взаимовръзка с докладваните потенциални НЛР в EudraVigilance. С най-голям относителен дял за възможна взаимовръзка между лекарствено взаимодействие и докладвани НЛР са афатиниб (88,88%) и дакомитиниб (78,26%). При осимертиниб 43,18% от докладваните НЛР може да бъдат следствие от лекарствено взаимодействие на осимертиниб. При 63 случая лекарствените взаимодействия могат да бъдат причина за наблюдавани поне 1 (една) нежелана лекарствена реакция. Като абсолютен брой, най-много случаи бяха идентифицирани при терапия с осмертиниб и дакомитиниб но като относителен дял, при ерлотиниб и гефитиниб потенциалните лекарствени взаимодействия, които могат да причинят НЛР са с най-нисък относителен дял. Оптимизирането на лекарствената терапия с предварителен анализ на потенциални лекарствени взаимодействия може да намали нежеланите лекарствени реакции и да повиши ефективността на таргетната терапия и придържането към таргетната терапия.

V Изводи

1. Ракът на белия дроб е най-често срещаното онкологично заболяване при мъжете и второ по честота (след рака на гърдата) при жените за 2022 г. с тенденция за увеличаване броя на случаите в следващите години. Случаите на недребноклетъчен белодробен карцином са около 85% от всички случаи на РБД. Развитието на молекулярните анализи доведоха до идентифициране на нови лечебни цели и създаването на нови лекарствени средства. Таргетната терапия се препоръчва като стандартно лечение при напреднал НДКРБД стадий IV с положителни резултати от молекулярни тестове (т.е с доказани онкогенни мутации).

2. Първа генерация EGFR-инхибитори (ерлотиниб, гефитиниб) показват по-малък брой потенциални лекарствени взаимодействия с други лекарства, но степента на риска и тежестта на лекарственото взаимодействие е по-голяма в сравнение с трета генерация EGFR – инхибитор (осимертиниб).

- При сравняване на EGFR-инхибиторите по отношение тежест и степен на риска на лекарствените взаимодействия, за ерлотиниб повечето лекарствени взаимодействия са с категория на риска X и D и според тежестта на взаимодействието, се класифицират като тежки, за гефитиниб - повечето лекарствени взаимодействия са с категория на риска D и според тежестта на взаимодействието, има лек превес на тежките спрямо умерените по тежест, за афатиниб и дакомитиниб повечето лекарствени взаимодействия са с категория на риска C и според тежестта на взаимодействието, се класифицират като умерени, за осимертиниб - повечето лекарствени взаимодействия са с категория на риска B и според тежестта на взаимодействието, има лек превес на тези с незначителна спрямо с умерена.

- При анализиране на потенциалните лекарствени взаимодействия между други лекарства без участието на EGFR-инхибитор, повечето лекарствени взаимодействия са умерени по тежест и с категория на риска C.

3. Относителният дял на тежест на случаите на лекарствени взаимодействия към общия брой случаи докладвани в EudraVigilance е най-нисък за осимертиниб и най-висок при дакомитиниб и ерлотиниб.

4. При едновременна употреба на EGFR инхибитори с често използвани в клиничната практика лекарства, най-често наблюдаваните лекарствени взаимодействия са по ФК механизъм, на ниво резорбция, метаболизъм (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, P-gp/ ABCB1 и по ФД механизъм (удължаване на QT-интервала).

5. При първа генерация EGFR-инхибитори (ерлотиниб и гефитиниб) не се наблюдава връзка между броя на приеманите лекарствата и потенциалните лекарствени взаимодействия, спадащи в рискови категории D и/или X. Такава връзка се наблюдава при EGFR-инхибиторите от второ и трето поколение. Относно връзка между възрастта и пола на пациентите и потенциалните лекарствени взаимодействия, спадащи в рискови категории D и/или X, умерена зависимост беше наблюдавана при ерлотиниб и дакомитиниб, а слаба зависимост - за гефитиниб, афатиниб и осимертиниб.

6. Броят на докладваните в EudraVigilance подозирани НЛР е по-голям когато има идентифицирано лекарствено взаимодействие EGFR-инхибитор-лекарство от рискова категория D и X спрямо броя на докладваните НЛР при употреба само на EGFR-инхибитор и спрямо общия брой НЛР при употреба на EGFR в комбинация с други лекарства.

7. Възможна взаимовръзка между идентифицираните потенциални лекарствени взаимодействия и докладваните НЛР е наблюдавана при 63 случая. Като абсолютен брой, най-много случаи са идентифицирани при терапия с осмертиниб (19) и дакомитиниб (18). Като относителен дял, при ерлотиниб и гефитиниб потенциалните лекарствени взаимодействия, които могат да причинят НЛР са с най-нисък относителен дял при ерлотиниб 20,45% и гефитиниб – 37,5%, а при осмертиниб относителния дял е 43,18%. Най-висок относителен дял се наблюдава при дакомитиниб 78,26% и афатиниб 88,88%.

Заклучение

Откриването на генетични мутации при НДКРБД доведе до създаването на нов клас лекарствени продукти, насочени срещу различни онкогенни мутации. Лечението с тези медикаменти постигна като ефект удължаване на общата преживяемост (OS) и преживяемостта без прогресия (PFS) при пациентите. За подобряване на безопасността и осигуряване на по-добро качество на живот обаче, на болните е необходимо преди предписване на фармакотерапия, медицинските специалисти предварително да проверят за потенциални лекарствени взаимодействия. При установяване на такива, съответно те трябва да бъдат избегнати. Професионалната отговорност на медицинските специалисти е да минимизират риска от нежелани лекарствени взаимодействия. Докладването на потенциални НЛР в EudraVigilance води до непрекъснато наблюдение на безопасността на лекарствата и анализиране на съотношението полза-риск от тяхната употреба. Недостатък на всички налични в момента онлайн платформи за откриване на лекарствени взаимодействия е, че в тях липсва информация за генетичните мутации при НДКРБД. Това се дължи на факта, че до момента не се събират такива данни и съответно не могат да бъдат анализирани от системата.

VI Научни приноси

Приноси с оригинален характер:

- За първи път е обобщена информация, специално извлечена от EudraVigilance по отношение на докладвани случаи на подозирани НЛР при лечение с EGFR-инхибитори за 3 годишен период (2021 г. -2023 г.);
- Пилотно за България са целенасочено анализирани докладваните в EudraVigilance данни, съдържащи информация относно лекарствени комбинации, за които да се идентифицират потенциални лекарствени взаимодействия при употребата на EGFR-инхибитори при лечение на НДКРБД;
- Обобщени и анализирани са данните за най-чести лекарствени взаимодействия при употреба на отделните генерации EGFR-инхибитори и сравнени помежду им като брой и степен на риска и тежестта, като за целта е използвана специализирана онлайн платформа;
- Определени са основните ФК и ФД механизми, които са отговорни за потенциалните лекарствени взаимодействия при употребата на EGFR-инхибитори, както и връзката им с броя на приеманите лекарства, възрастта и пола на пациентите.

Приноси с приложно-практически характер:

- За първи път е направен опит за изследване и откриване на възможна взаимовръзка между докладвани случаи на подозирани НЛР и потенциални лекарствени взаимодействия при употребата на EGFR-инхибитори, като е приложена оригинална методика, разработена от докторанта.
- Подобен подход би бил особено полезен за изясняване на връзката между наблюдаваните НЛР и лекарствените взаимодействия, не само при EGFR-инхибиторите, но и при други лекарствени групи, като се предоставя възможност за предотвратяването им.

VII Публикации и участия в научни форуми свързани с дисертационния труд

Публикации, свързани с дисертационния труд:

Риск от удължаване на QT-интервала при пациенти с онкологични заболявания

Иванка Мутафова, Евгени Григоров, Калоян Георгиев, Валентина Белчева, Марияна Енева
Сп. Сърдечно-съдови заболявания, Година 2022, Том 53, Брой 1, стр. 18-30.

Таргетна терапия при недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) с KRAS мутации

Иванка Мутафова, Теодора Ханджиева-Дърленска, Калоян Георгиев, Евгени Григоров, Велко Минчев
Сп. Торакална медицина, Година 2024, Том XIII, Брой 2, стр. 12-27.

Фармакотерапия на недребноклетъчен рак на белия дроб с EGFR активиращи мутации с Тирозин-киназни инхибитори – роля на болничните фармацевти за предотвратяване на лекарствени взаимодействия при този клас лекарства

Иванка Мутафова

Сп. Годишник по болнична фармация, Година 2024, Том 10, Брой 1, стр. 72-89.

Участия в научни форуми по темата:

VIII Фармацевтичен бизнес форум и Научно-практическа конференция „Фармацевти и лекари – обединени в подкрепа на пациента“ 28-29 октомври 2022 г.

Постер: **NOVEL MEDICINES FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) APPROVED BY FDA AND TARGETING EGFR EXON 20 INSERTION MUTATIONS – A PHARMACOLOGY PROSPECTIVE**

Ivanka Mutafova, Evgeni Grigorov, Kaloyan Georgiev, Svetoslav Tsenov

X Юбилеен фармацевтичен бизнес форум и Научно-практическа конференция “Нови хоризонти в сътрудничество между наука и бизнес” 07-09 ноември 2024 г.

Постер: **MANAGEMENT OF EGFR THERAPY TO REDUCE POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

Ivanka Mutafova, Alexander Zlatanov

БЛАГОДАРНОСТИ

Искрено благодаря за безрезервната и безусловна подкрепа на родителите и семейството ми, на които посвещавам този труд.

Изказвам благодарности на научните ми ръководители Проф. Маг. фарм. Калоян Георгиев, д.ф.н и Проф. Маг. фарм. Евгени Григоров, д.ф за техните насоки, подкрепа и безценна помощ по време на изследователския процес и писането на дисертационния труд.