

ETKİN İLAÇ KULLANIMINDA GENETİK FAKTÖRLER

İlaç Kullanımında Bireyler Arasındaki Genetik Farklılığın Önemi

PLAVIX® FİLM TABLET 75 mg

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Farmakogenetik

CYP2C19 için zayıf metabolize edici olma durumu, klopidogrel cevabın azalması ile ilişkilidir. Zayıf metabolize ediciler için optimum doz rejimi henüz tespit edilmemiştir (bkz. [Bölüm 5.2](#))

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Farmakogenetik

CYP2C19 zayıf metabolize edici hastalarda, tavsiye dozundaki klopidogrel, klopidogrel aktif metabolitini daha az oluşturur ve trombosit fonksiyonu üzerinde daha az etkilidir. **Hastanın CYP2C19 genotipini belirlemek için testler mevcuttur.**

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Hastalardaki karakteristik özellikler

Farmakogenetik

CYP2C19 hem ara metabolit 2-okso klopidogrelin hem de aktif metabolitin oluşumu ile ilişkilidir. Klopidogrel aktif metabolitinin farmakokinetik ve antitrombosit etkileri, *ex vivo* trombosit agregasyon miktar tayini ile ölçüldüğü gibi, **CYP2C19 genotipine** göre farklılık gösterir.

CYP2C19*1 gen çiftinden her biri tam fonksiyonel metabolizmaya tekabül ederken, CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 gen çiftleri fonksiyonel değildir. CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 gen çiftleri, zayıf metabolize edici Beyaz ırkta (%85) ve Asya (%99) ırklarındaki azalmış fonksiyonlu gen çiftlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır.

CAMPTO® IV İNFÜZYON İÇİN ENJEKTABL ÇÖZELTİ İÇEREN FLAKON 40 mg/2 ml

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UGT1A1 aktivitesinin düşük olduğu hastalar İrinotekanın aktif metabolit SN-38'e metabolik olarak dönüştürülmesine karboksilesteraz enzimleri aracılık eder ve esas olarak karaciğerde gerçekleşir. SN-38 daha sonra ağırlıklı olarak aktif olmayan bir glukuronid metaboliti olan SN-38G'yi oluşturmak üzere konjugasyona uğrar. Glukuronidasyon reaksiyonu UGT1A1 geniyle tanımlanan üridin difosfat-glukuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) tarafından gerçekleştirilir. UGT1A1 yüksek oranda polimorfizm gösterir, bu nedenle bireyler arası metabolik kapasite farklı olmaktadır. UGT1A1 genindeki özel varyasyonlardan biri, **UGT1A1 28 varyant aleli olarak bilinen, promotör bölgede görülen bir polimorfizmdir**. Bu varyant ve UGT1A1 ekspresyonundaki diğer kalıtsal eksiklikler (Crigler-Najjar ve Gilbert sendromları), enzim aktivitesinde düşüklük ve sistemik SN-38 maruziyetinde artış ile ilişkilendirilmiştir. **UGT1A1*28 aleli yönünden homozigot olan bireylerde** (UGT1A1 genotip 7/6 olarak da ifade edilir) bir veya iki tane doğal alel olan hastalara göre daha yüksek SN-38 plazma konsantrasyonu gözlemlenmiştir.

UGT1A1*28 yönünden homozigot olduğu bilinen hastalara normal irinotekan başlangıç dozu uygulanmalıdır. Ancak bu hastalar hematolojik toksisite açısından takip edilmelidirler. Önceki tedavilerinde hematolojik toksisite gelişmiş hastalarda daha düşük irinotekan başlangıç **dozu verilmesi düşünülmelidir**.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Biyotransformasyon

İrinotekanın aktif metabolit SN-38'e metabolik olarak dönüştürülmesine karboksilesteraz enzimleri aracılık eder ve esas olarak karaciğerde gerçekleşir. SN-38 daha sonra ağırlıklı olarak UDP-glukuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) enzimi aracılığı ile bir glukuronid metaboliti oluşturmak üzere konjugasyona uğrar. **UGT1A1*28 polimorfizmi gibi daha düşük enzim aktivitesine neden olan genetik polimorfizme sahip hastalarda UGT1A1 aktivitesi daha düşüktür**.

Bazı hastalıklarda kullanılan ilaçların etkinliği

Terapötik alan	Etkinlik oranı (%)
Analjezikler (Cox-2)	80
Depresyon (SSRI)	62
Astım	60
Kardiyak aritmiler	60
Şizofreni	60
Diyabet	57
Migren (akut)	52
Migren (Profilaktik)	50
Rematoid artrit	50
Osteoporosis	48
HCV	47
Alzheimer	30
Onkoloji	25

1. ABD'de, hastanede tedavi edilen hastalarda advers ilaç reaksiyonları %6.7 oranındadır ve bunların yaklaşık 100.000 kadarı ölüme neden olmuştur (Lazarou ve ark.; *JAMA*, 1998).
2. ABD'de advers ilaç reaksiyonlarınının 100 milyar dolar harcamaya neden olduğu tahmin edilmektedir (Marshall A; *Nat Biotechnol*, 1997)
3. Birleşik Krallık'ta kanser tedavisi nedeni ile oluşan advers ilaç reaksiyonlarınının genel hastane giderlerinde %1.9 ve ilaç giderlerinde de %15'lik artışa neden olduğu açıklanmıştır (Wiffen ve ark.; 2002)

Biyolojik faktörler

Yaş
Cinsiyet
Hastalık
Gebelik
Genetik

Doz rejimi

İlaç dozu
İlaç verilme sıklığı
Farmasötik formülasyon
Veriliş yolu

İLAC



Kültürel faktörler

Hastanın tutumu
Hastanın katılımı

Cevresel faktörler

İlaçlar
Yiyecekler
Sigara içimi
Alkol
Çevresel kirleticiler
İklim

FARMAKOGENETİK: İlaç tedavisinde bireyler arasında görülen ilaç yanıtı, toksisite farklılıklarının genetik temelini araştıran alandır (bir ilaç, birçok genom).

FARMAKOGENOMİK: İlaçların aktivitesi üzerine genom fonksiyonunu araştıran alandır (birçok ilaç, bir genom).

Farmakogenetik hedefleri:

- **İlaç etkinliğini maksimuma çıkarabilme,**
- **Oluşabilecek toksisiteyi en aza indirebilme,**
- **Kişinin genetik yapısına göre ilaç seçimi,**
- **Kişinin genetik yapısına göre doz seçimi.**

Absorbsiyon
Dağılım
Metabolizma
Atılım

İlaç hedefleri
Hastalıkla ilgili
yolaklar

Farmakokinetik + Farmakodinamik → İlaç yanıtı / Yan Etki

İlaç metabolize
eden enzimler
İlaç taşıyıcıları

Enzimler
Reseptörler
İyon kanalları
Lipoproteinler
Koagülasyon faktörleri

Kullanımlarında farmakogenetik (FG) biyogösterge olarak **kontrendikasyon** bulunan ilaçlar

İlaç	Grup	Gen	FG Bilgi
Abacavir	Enfeksiyon	<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B*5701</i> taşıyıcılar
Capecitabine	Onkoloji	<i>DPYD</i>	<i>DPD</i> eksikliği
Fluorouracil	Dermatoloji	<i>DPYD</i>	<i>DPD</i> eksikliği
Pegloticase	Romatoloji	<i>G6PD</i>	<i>G6PD</i> eksikliği
Pimozide	Psikiyatri	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i> yavaş metabolizörler
Quinine sulfate	Enfeksiyon	<i>G6PD</i>	<i>G6PD</i> eksikliği
Rasbucirase	Onkoloji	<i>G6PD</i>	<i>G6PD</i> eksikliği
Thioridazine	Psikiyatri	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i> yavaş metabolizörler