

ANALÜÜSI KOKKUVÕTE



Teil analüüsiti 29 geeni, millest 6 geen(i) võib mõjutada teie ravimi tõhusust või ohutust: **CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, NAT2, UGT1A1, VKORC1**



Teie geneetilised tegurid võivad mõjutada 91 ravimi tõhusust või ohutust.

SISUKORD

- Sissejuhatus
- Aruandesse lisatud ravimite kokkuvõte
- Ravimi soovitude klassifikatsioon
- Suuresti mõjutatavad ravimid terapeutilise valdkonna järgi
- Analüüsitud geenide ja nende prognoositavate fenotüüpide kokkuvõte
- Ravimipõhised soovitusel
- Geenipõhised tulemused ja nende prognoositavad fenotüübid
- Toorandmed

See on teie farmakogeneetilise analüüsi tulemuste aruanne. Aruanne sisaldab teavet analüüsitud geenivariantide ja nende mõju kohta ravimite ohutusele ja tõhususele. **Selle aruande põhjal ei tohi muuta kasutatavaid ravimeid ilma arstiga konsulteerimata. Võtke enne kasutatavate ravimite muutmist alati ühendust oma arstiga.**

Siinkohal on toodud lühike terminite loend, et aruannet paremini mõista:

- variant = muudatus geenis, mis erineb sagedasti esinevatest vormidest
- genotüüp = geenis sisalduvate teie geenivariantide loend
- fenotüüp = genotüübist tingitud omadus või toime, nt „kiire metaboliseerija“ või „suurenenud tekkerisk“

Aruanne on jagatud kolmeks suuremaks osaks: geenipõhised ravimisoovitused, üksikasjalikud genotüübi tulemused ja teie variantide toorandmed.

On väga oluline meele pidada, et ravimitulemusi võivad mõjutada muud geneetilised variandid, mida pole sellesse aruandesse lisatud. Peale selle ka mitmed teised isiklikud tegurid, nt vanus, kehakaal, allergiad või ülitundlikkus, muud ravimid, toidud ja loodustooted, neeru- ja maksatalitlus ning haigusseisundid mõjutavad ravivastust. Kuigi siin toodud geen on määratud tavapärase genotüübi ja fenotüübiga (s.t ei tuvastatud talitluse kõrvalekalletega variante), on siiski võimalus, et teil esineb kõrvalekaldega genotüüp, nt harva esinevad ja tuvastamatud variandid või tehniline viga. Teadus muutub ajapikku, mistõttu on oluline kontrollida kõige värskemaid soovitusi süsteemis GeneAccount.

Mõned siin toodud geenid mõjutavad märgatavalt ravimeid, kuigi nende genotüüp ja fenotüüp on tavapärased. Selle segadusse ajava teabe põhjuseks on asjaolu, et mõne ravimi korral on toodud väga olulised soovitusel olenemata tavapärasest genotüübist. Sellisel juhul tuleb arvestada ka tavapärase genotüübiga konkreetse ravimi määramisel ja annuse hindamisel. See kehtib nt geenide CYP2C9 ja VKORC1 kohta (varfariini soovitusel) ja CYP2D6 kohta (eliglustaadi ja atomoksetiini soovitusel). Samas geeni CYP3A5 korral on kõige sagedamini esinev fenotüüp euroopiidsetes populatsioonides „kehv metaboliseerija“ ja selle inimrühma kohta kehtivad ravimi infolehel toodud tavapärased annuse soovitusel. Seega on CYP3A5 toodud olulise geeni tulemusega loendis isikutel, kellel on „tavapärase metaboliseerija“ fenotüüp geeni CYP3A5 korral, sest selline genotüüp/fenotüüp muudab märgatavalt kindlate ravimite soovitusel.



KLIIINILISELT OLULISE GENEETILISE VARIEERUVUSEGA RAVIMID

amifampridiin, amifampridiinfosfaat, eliglustaat, siponimood, tetrabenasiin



MÕNETI KLIIINILISELT OLULISE GENEETILISE VARIEERUVUSEGA RAVIMID

atomoksetiin, estsitalopraam, fluvastatiin, irinotekaan, lansoprasool, omeprasool, pantoprasool, tsitalopraam, varfariin, vorikonasool



VÄHESE KLIIINILISELT OLULISE GENEETILISE VARIEERUVUSEGA RAVIMID

amitriptüliin, atasanaviir, atorvastatiin, atsenokumarool, avatrombopaag, belinostaat, botsepreviir, brivaratsetaam, dapsoon, dekslansoprasool, desfluraan, diasepaam, digoksiin, diklofenak, doksepiin, dolutegraviir, dronabinool, enfluraan, erdafitiinib, erlotiniin, esomeprasool, fenprokumoon, fenütoin, fibanseriin, flurbiprofeen, fosfenütöin, glibenklamiid, glimepiriid, halotaan, hüdralasiin, ibuprofeen, imipramiin, irbesartaan, isofluraan, isoniasiid, karisoprodool, kinidiin, klobasaam, klomipramiin, klopidogreel, kviniin, lakosamiid, lesinuraad, lornoksikaam, losartaan, meloksikaam, metoksüfluraan, metotreksaat, metüültioniinium, moklobemiid, nilotiniin, nitrofurantoiin, ondansetron, pasopaniin, peginterferoon alfa-2a, peginterferoon alfa-2b, peglotikaas, piroksikaam, primakviin, raltegraviir, rasburikaas, ribaviriin, satsitusumaabgovitekaan, sertraliin, sevofluraan, simvastatiin, suksametoonium, sulfadiasiin, sulfametoksasool, sulfasalasiin, tafenokviin, telapreviir, tenoksikaam, trimipramiin, tselekoksiib, vinkristiin



KLIIINILISELT MITTEOLULISE GENEETILISE VARIEERUVUSEGA RAVIMID

agomelatiin, alkohol, allopurinool, amfetamiin, amoksapiin, arformoterool, aripiprasool, aripiprasool lauroksiil, artikaiin, asatiopriin, askorbiinhape, atenolool, binimetiniin, bisoprolool, brekspiprasool, bupivakaiin, bupropioon, dabrafeniin, daklatasviir, darifenatsiin, deksamfetamiin, dekstrometorfaan, desipramiin, desvenlafaksiin, deutetabenasiin, donepesiil, duloksetiin, efavirens, elagooliks, eltrombopaag, etinüülöstradiol, fesoterodiin, flekainiid, fluoksetiin, fluorouratsiil, flupentiksool, flutamiid, flutsütosiin, fluvoksamiin, foolhape, galantamiin, gefitiniin, glipisiid, glütserüültrinitraat, haloperidool, hüdrokodoon, hüdroksüklorokviin, iloperidoon, indakaterool, kabotegraviir, kapetsitabiin, kariprasiin, karvedilool, kloorpropamiid, klorokviin, kloroprokaiin, klosapiin, kodeiin, kofeiin, kvetiapiin, levofloksatsiin, lidokaiin, lisdeksamfetamiin, lofeksidiin, loratadiin, lovastatiin, lusutrombopaag, mafeniid, meklisiin, mepivakaiin, merkaptopuriin, metadoon, metoklopramiid, metoprolol, mirabegroon, mirtasapiin, mivakuurium, modafiniil, moksifloksatsiin, naatriumnitrit, nalidiksiinhape, nebivolool, nefasodoon, nevirapiin, norfloksatsiin, nortriptüliin, oksükodoon, olansapiin, olitseridiin, paliperidoon, palonosetron, paroksetiin, perfenasiin, pimosiid, pioglitason, pitavastatiin, pitolisant, prasugreel, pravastatiin, prilokaiin, probenetsiid, propafenoon, propranolool, protriptüliin, rabeprasool, ranolasiin, rimegepant, risperidoon, romiplostim, ropivakaiin, rosiglitason, rosuvastatiin, rukapariin, sertindool, simepreviir, sofosbuviir, sulfisoksasool, sünteetilised konjugeeritud östrogeenid, takroliimus, tamoksifeen, tamsulosiin, tegafuur, terbinafiin, tetrakaiin, tiboloon, tikagreloor, tioguaaniin, tiordasiin, tolasamiid, tolbutamiid, tolterodiin, tramadool, tropisetron, tsevimeliin, tsiprofloksatsiin, tsisplatiin, umekliidiinium, upadatsitiniin, valbenasiin, venlafaksiin, vortiooksetiin, zuklopentiksool, östradiol, östriool

- D** Farmakogeneetiline mitmekesisus mõjutab ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid kliiniliselt olulisel määral. Soovitav on teha geenianalüüs. Enne ravimi määramist kontrollige olemasolevaid analüüsitulemusi. Kontrollige analüüsitulemuste põhjal annuseid ja manustamist.
- C** Farmakogeneetiline mitmekesisus mõjutab ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid, mis on mõningal määral kliiniliselt oluline. Kui geenianalüüsi tulemused on olemas, kaaluge tulemuste põhjal ravimite või annuste kohandamist. Kui geenianalüüsi ei ole tehtud, kaaluge selle tellimist.
- B** Farmakogeneetiline mitmekesisus võib mõjutada ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid, kuid see on enamiku patsientide puhul kliiniliselt ebaoluline. Jälgige ravivastust ja võimalikke kõrvaltoimeid. Kui geenianalüüsi tulemused on olemas, kaaluge tulemuste põhjal ravimite või annuste kohandamist.
- A** Farmakogeneetiline mitmekesisus ei mõjuta märkimisväärselt ravimite tõhusust ega kõrvaltoimeid.

KOPEERIGE SEE TEAVE JA HOIDKE SEDA KINDLAS KOHAS HILISEMAKS
EVAATAMISEKS.



KÕIGE VÄRSKEMA GENEETILISE TEABE LEIATE VEEBIST

Teenust uuendatakse regulaarselt, sest farmakogeneetika areneb pidevalt ja muutub täpsemaks uute teaduslike avastuste käigus.

Logige veebiteenuse GeneAccount kontole sisse mobiiltelefonist või lauarvutist, et näha oma analüüsitulemusi ja ajakohastatud aruannet. Teenuse abil saate printida või edastada analüüsitulemused oma arstile.

MINE:
VÕI SKANNI QR-KOOD

TEIE PIN-KOOD

Oma privaatsusandmete kaitsmiseks jagage seda teavet ainult pärast hoolikat kaalumist ja ainult usaldusväärsetele isikutele, nt oma arstile.

SUURESTI MÕJUTATAVAD RAVIMID TERAPEUTILISE VALDKONNA JÄRGI

Terapeutiline piirkond	Toimeaine	Fenotüüp	Klassifikatsioon	
Seedekulglä ja Ainevahetus	Peptilise Haavandi Ja Gastroösofageaalse Reflukshaiguse Raviks Kasutatavad Ained	lansoprasool	CYP2C19 Kiire metaboliseerija	C
		omeprasool	CYP2C19 Kiire metaboliseerija	C
		pantoprasool	CYP2C19 Kiire metaboliseerija	C
	Teised Seedekulglä ja Ainevahetust Mõjutavad Ained	eliglustaat	CYP2D6 Tavapärase metaboliseerija	D
Veri ja Vereloomeorganid	Tromboosivastased Ained	varfariin	CYP2C9 Tavapärasest aeglasem metaboliseerija	C
		varfariin	VKORC1 Tavapärase geeniproducti funktsioon	C
Kardiovaskulaarsüsteem	Lipiidisaldust Muutvad Ained	fluvastatiin	CYP2C9 Tavapärasest aeglasem metaboliseerija	C
Infektsioonivastased Ained Süsteemseks Kasutamiseks	Seenevastased Ained Süsteemseks Kasutamiseks	vorikonasool	CYP2C19 Kiire metaboliseerija	C
Kasvajavastased Ja Immunomoduleerivad Ained	Taimsed Alkaloidid Ja Teised Looduslikud Ained	irinotekaan	UGT1A1 Tavapärasest aeglasem metaboliseerija	C
	Immunosupressandid	siponimood	CYP2C9 Tavapärasest aeglasem metaboliseerija	D
Närvisüsteem	Antidepressandid	estsitalopraam	CYP2C19 Kiire metaboliseerija	C
		tsitalopraam	CYP2C19 Kiire metaboliseerija	C
	Psühhostimulaatorid, Aktiivsus- Ja Tähelepanuhäire (Adhd) Raviks Kasutatavad Ained Ja Nootroopikumid	atomoksetiin	CYP2D6 Tavapärase metaboliseerija	C
		Teised Närvisüsteemi Toimivad Ained	amifampridiin	NAT2 Aeglane atsetüülaja
	amifampridiinfosfaat		NAT2 Aeglane atsetüülaja	D
	tetrabensiin		CYP2D6 Tavapärase metaboliseerija	D

ANALÜÜSITUD GEENIDE JA NENDE PROGNOOSITAVATE FENOTÜÜPIDE KOKKUVÕTE

Geen	Diplo tüüp	Fenotüüp
ABCB1	var/var	Võimalik kõrge P-GP ekspressioon (homosügootne)
ABCG2	WT/WT	Tavapärane geeniproducti funktsioon
ALDH2	*1/*1	Tavapärane geeniproducti funktsioon
BCHE	WT/WT	Tavapärane geeniproducti funktsioon
CACNA1S	WT/WT	Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale
CYP1A2	*1/*1	Tavapärane ainevahetus
CYP2B6	*1/*1	Tavapärane metaboliseerija
CYP2C19	*1/*17	Kiire metaboliseerija
CYP2C8	*1/*1	Tavapärane ainevahetus
CYP2C9	*1/*2	Tavapärasest aeglasem metaboliseerija, aktiivsuse skoor 1.5
CYP2C_rs12777823	G/G	Tavapärane varfariini annus
CYP2D6	*1/*2	Tavapärane metaboliseerija, aktiivsuse skoor 2
CYP3A4	*1/*1B	Teadmata kliinilise tähtsusega genotüüp
CYP3A5	*3/*3	Aeglane metaboliseerija
CYP4F2	*1/*3	Vähenenud geeniproducti funktsioon
DPYD	WT/WT	Tavapärane metaboliseerija, aktiivsuse skoor 2
F2	WT/WT	Venoosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub
F5	WT/WT	Venoosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub
G6PD	B/B	G6PD puudulikkust ei tuvastatud
GRIK4	C/C	Tugeva vastureaktsiooniga
IFNL3	WT/WT	Soodsa vastusega genotüüp
MTHFR	WT/A1298C	Vähenenud geeniproducti funktsioon
NAT2	*5/*5	Aeglane atsetüüljaja
NFIB	WT/WT	Tavapärane metaboliseerija
NUDT15	*1/*1	Tavapärane metaboliseerija
SLCO1B1	*1/*1B	Tavapärane geeniproducti funktsioon
TPMT	*1/*1	Tavapärane metaboliseerija
UGT1A1	*1/*28 or *37	Tavapärasest aeglasem metaboliseerija
VKORC1	*1/*1	Tavapärane geeniproducti funktsioon

agomelatiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP1A2: Tavapärane ainevahetus

allopurinool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

ABCG2: Tavapärane geeniproducti funktsioon

amifampridiin

D Selle genotüübiga võib selle ravimi atsetüülamise kiirus olla märgatavalt vähenenud. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (FDA) heaks kiidetud infolehe kohaselt oli aeglastel metaboliisijatel, nn „aeglastel atsetüülilijatel“ (s.t kahe piiratud talitlusega alleeliga indiviidid) suurem amifampridiini plasmasisaldus võrreldes keskmiste metaboliisijatega, nn „keskmiste atsetüülilijatega“ (s.t ühe vähenenud talitlusega ja ühe tavapärase talitlusega alleeliga indiviidid) ja tavapärase metaboliisijatega, nn „kiired atsetüülilijad“ (s.t kahe tavapärase talitlusega alleeliga indiviidid). TQT-uuringus oli kehvadel metaboliisijatel (N = 19) 1,1 kuni 3,7 korda suurem AUC_{0-4 h} ja 1,3 kuni 3,7 korda suurem C_{max} võrreldes keskmiste metaboliisijatega (N = 21) pärast esimese annuse manustamist. Kehvadel metaboliisijatel oli 6,0 kuni 8,5 korda suurem AUC_{0-4 h} ja 6,1 kuni 7,6 korda suurem C_{max} võrreldes tavapärase metaboliisijatega (N = 3) pärast esimese annuse manustamist. Lastel, kes kaaluvad 45 kg või rohkem ning kes on teadaolevalt NAT2 keha metaboliisierija genotüübiga, on soovitatav algannus 15 mg ööpäevas jagatuna suukaudseteks annusteks. Lastel, kes kaaluvad alla 45 kg ning kes on teadaolevalt NAT2 keha metaboliisierija genotüübiga, on soovitatav algannus 7,5 mg ööpäevas jagatuna suukaudseteks annusteks.

NAT2: Aeglane atsetüülaja

amitriptüliin

B Selle genotüübiga võib amitriptüliini ekspositsioon olla vähenenud. Tuleks vältida selle ravimi kasutamist. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: tuleb kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliiseeri CYP2C19 (alternatiivsed tritsüklilised antidepressandid (TCAD): nortriptüliin ja desipramiin). Kui kasutamine on põhjendatud, kohandada annust ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimise abil. See soovitus kehtib suuremate esialgsete annuste korral haigusseisundite, nagu depressioon, raviks (ja mitte nt neuropatoloogilise valu raviks; siiski tuleks patsiendil hoolikalt jälgida ravivastuse tekkimist).

CYP2C19: Kiire metaboliisierija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliisierija

arformoterool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliisierija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metaboliisierija

aripiprasool lauroksil

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliisierija

asatiopriin

A Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: ravi tuleb alustada tavapärase algannusega (nt 2...3 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas) ja kohandada annust konkreetse haiguse ravisuunistega. Pärast iga annuse kohandamist tuleb oodata kaks nädalat püsiva seisundi saavutamiseks. Pange tähele, et ka TPMT-genotüüp mõjutab tiopuriinist tingitud kõrvaltoimete tekkeriski. Ravida tuleb TPMT geenianalüüsi tulemuse alusel kas TPMT- või NUDT15-geeni raskekujulisema genotüübi soovitude kohaselt (nt kui NUDT15 on tavapärase genotüübiga ja TPMT on keha metaboliisierija genotüübiga, ravida TPMT keha metaboliisierija suuniste järgi).

alkohol

A Võimalik alkoholist tingitud õhetus.

ALDH2: Tavapärane geeniproducti funktsioon

amfetamiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliisierija

amifampridiinfosfaat

D Selle genotüübiga võib selle ravimi atsetüülamise kiirus olla märgatavalt vähenenud. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (FDA) heaks kiidetud infolehe kohaselt on aeglastel metaboliisijatel, nn „aeglastel atsetüülilijatel“ (s.t kahe piiratud talitlusega alleeliga indiviidid) 3,5...4,5 korda suurem C_{max} ning 5,6...9 korda suurem AUC võrreldes tavapärase metaboliisijatega, nn „kiirete atsetüülilijatega“ (s.t kahe tavapärase talitlusega alleeliga indiviidid). Ravi tuleb alustada kõige väiksema soovitatud algannusega (15 mg/ööpäevas (võetuna suu kaudu kolme eraldi annusena)) teadaolevalt NAT2 kehvadel metaboliisijatel ning selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

NAT2: Aeglane atsetüülaja

amoksapiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliisierija

aripiprasool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliisierija

artikaiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamisraskused, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

askorbiinhape

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

A Ravi alustada tavapärase algannusega ja kohandada asatiopriini annuseid konkreetse haiguse suuniste kohaselt. Pärast iga annuse kohandamist tuleb oodata kaks nädalat püsiva seisundi saavutamiseks. Pange tähele, et ka NUDT15-genotüüp mõjutab tiopuriinist tingitud kõrvaltoimete tekkeriski. Ravida tuleb NUDT15 geenianalüüsi tulemusel alusel kas TPMT või NUDT15-geeni raskekujulisema fenotüübi soovituste kohaselt (nt kui TPMT on tavapärase fenotüübiga ja NUDT15 on kehva metabolismeerija fenotüübiga, tuleb ravida NUDT15 kehva metabolismeerija suuniste järgi).

TPMT: Tavapärane metabolismeerija

atasanaviir

B Selle genotüübiga on atasanaviiri metabolismism vähenenud, kuid atasanaviirist tingitud kollatõve tekkerisk ei ole märkimisväärselt suurenenud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitused: atasanaviiri võib määrata patsientidele olenemata UGT1A1 geenianalüüsi tulemustest. Patsienti tuleb informeerida, et kuigi mõned patsiendid katkestavad ravi atasanaviiriga kollatõve (silmade ja naha kollasus) tekkimise tõttu, on nende konkreetse genotüübiga kollatõve tekkimine ebatüüpiline (vähem kui umbes üks šanss 20-st kollatõvest tingitud ravi katkestamisest atasanaviiriga).

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

atomoksetiin

C Selle genotüübiga võib ravimi ekspositsioon väheneda võrreldes kehvade metabolismeerijatega, mis võib põhjustada ebapiisavat efektiivsust. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitused: TÄISKASVANUD. Ravi tuleb alustada annusega 40 mg/ööpäevas ja suurendada annust kuni 80 mg/ööpäevas pärast kolme ööpäeva möödumist. Kui kliinilist ravivastust ega kõrvaltoimeid ei teki kahe nädala möödumisel, tuleb kaaluda annuse suurendamist kuni 100 mg/ööpäevas. Kui kahe nädala möödudes ei täheldata ravivastuse tekkimist, tuleb kaaluda ravimi maksimaalse plasmasisalduse mõõtmist (1...2 tundi pärast annuse manustamist). Kui kontsentratsioon on < 200 ng/ml, tuleb kaaluda annuse astmelist suurendamist kuni ligikaudu 400 ng/ml. Sihtmärk-ravimisisalduse saavutamiseks võib olla vajalik annus > 100 mg/ööpäevas. LAPSED. Ravi alustada annusega 0,5 mg/kg kehakaalu kohta ja suurendada annust kuni 1,2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas pärast kolme ööpäeva möödumist. Kui kliinilist ravivastust ega kõrvaltoimeid ei teki kahe nädala möödumisel, tuleb kaaluda ravimi maksimaalse plasmasisalduse mõõtmist (1...2 tundi pärast annuse manustamist). Kui kontsentratsioon on < 200 ng/ml, tuleb kaaluda annuse astmelist suurendamist kuni ligikaudu 400 ng/ml.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

atsenokumarool

B Selle genotüübiga võib atsenokumarooli metabolismism olla vähenenud. Avaldatud on mitmeid genotüübi põhjal annustamise algoritme (CYP2C9- ja VKORC1-genotüüpide korral), kuid puudub järjepidev teaduslik tõestusmaterjal selle kohta, kas need aitavad leida õiget annust. Hollandi ekspertkogu (Dutch Pharmacogenetics Working Group) soovitused. Selle geenikombinatsiooni ja ravimi koostoime korral pole lisatoimingud vajalikud. Geneetiline varieerumine võib tingida säilitusannuse vähendamise vajaduse. Kuid tõendeid selle kohta, et ravi tavapärasel alustamisel tekivad sellest probleemid (s.t INR-i jälgimisega), on ebapiisavalt.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

VKORC1: Tavapärane geeniproducti funktsioon

belinostaat

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi ekspositsioon võib olla suurenenud, mistõttu võib suureneka kõrvaltoimete tekkerisk patsientidel, kelle on vähenenud UGT1A1 aktiivsus.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

bisoprolool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

atenolool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

atorvastatiin

B Etiketil märgitud soovitatav annus. See genotüüp erineb muudest kõige sagedamini esinevatest genotüüpidest. Siiski puudub laiaulatuslik ja järjepidev teaduslik tõestusmaterjal selle genotüübi mõju kohta ravimi efektiivsusele või kõrvaltoimete tekkimisele.

CYP3A4: Teadmata kliinilise tähtsusega genotüüp

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

ABCG2: Tavapärane geeniproducti funktsioon

A Tavaline müopaatia ja statiinidega kokkupuute risk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: Kirjutage välja soovitud algannus ja kohandage annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel.

SLCO1B1: Tavapärane geeniproducti funktsioon

avatrombopaag

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib ravimi ekspositsioon olla suurenenud. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (FDA) heaks kiidetud infolehe kohaselt oli avatrombopaagi koostatud farmakogeneetika uuringus patsientidel, kellel oli CYP2C9 heterosügootne funktsioonikaoga polümorfism (keskmine metabolismeerija), ligikaudu 1,4 korda suurem ekspositsioon võrreldes patsientidega, kellel oli metsikut tüüpi CYP2C9 (tavapärane metabolismeerija).

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venosse trombeboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venosse trombeboolia suurenenud tekkerisk puudub

binimetiniib

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt puudub UGT1A1-genotüübil kliiniliselt oluline mõju ravimi ohutusele või efektiivsusele.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

botsepreviir

B Seda genotüüpi on seostatud positiivse ravivastusega C-hepatiidi viiruse vastu (I genotüüp) kombineerituna peginterferoon alfa-2 (PEG-IFN alfa) ja ribaviiniga (RBV). Rahvusvahelise ekspertkogu, kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsiumi (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) soovituste kohaselt on selle genotüübiga umbes 70% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-INF alfa ja RBV-ga. Tuleb arvestada tüsistuste tekkimise võimalusega enne ravirežiimide alustamist PEG-INF alfa ja RBV-ga. Peale selle on umbes 90% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 24...48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-INF alfa, RBV ja proteaasi inhibiitoriga ning umbes 80...90%-le patsientidest sobib lühendatud ravikuur (24...28 nädalat 48 nädala asemel). Selle genotüübiga on soovitud ravirežiimide kasutamine PEG-INF alfa ja RBV-ga.

brekspirasool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

bupivakaiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamisraskused, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

dabrafeniib

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

dapsoon

B Selle geenianalüüsiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski on G6PD puudulikkus võimalik mittefunktsionaalsete alleelide tõttu, mis ei sisaldu selles geenianalüüsis. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav mõõta ensüümi G6DP aktiivsust G6DP puudulikkuse suure tekkeriskiga populatsioonides (nt Aafrika või Vahemere päritoluga). Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

B Selle genotüübiga võib selle ravimi atsetüülimise kiirus olla märgatavalt vähenenud. See soodustab hemolüüsi või methemoglobineemia tekkeriski suurenemist, kuigi selle seose kohta avaldatud teaduslikke artikleid on väga vähe.

NAT2: Aeglane atsetüülijä

deksamfetamiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

dekstrometorfaan

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

desipramiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

deutetrabensiin

brivaratsetaam

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metaboliseerija

bupropioon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2B6: Tavapärane metaboliseerija

daklatasviir

A Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt seostatakse IFNL3-genotüüpi ravivastuse saavutamise, kui ravitakse C-hepatiidi ja HIV koinfektsiooniga patsiente daklatasviiri ja sofosbuviri kombineeritud raviga.

IFNL3: Soodsa vastusega genotüüp

darifenatsiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

dekslansoprasool

B Selle genotüübiga võib dekslansoprasooli ekspositsioon olla vähenenud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: ravi tuleb alustada standardse igapäevase algannusega. Kaaluda annuse suurendamist 50...100% H. pylori infektsiooni ja erosivse ösofagiidi raviks. Ööpäevast annust võib manustada jagatud annustena. Jälgida ravimi efektiivsust/tõhusust.

CYP2C19: Kiire metaboliseerija

desfluraan

B Pahaloomulist hüpertermiat põhjustavaid geenivariante ei tuvastatud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: need tulemused ei välista selle patsiendi vastuvõtlikkust pahaloomulisele hüpertermiale. Ligi poolte lihase kontraheerumise testiga kinnitatud pahaloomulise hüpertermia eelsoodumusega ja pahaloomulise hüpertermia üle elanud juhtude geneetiline põhjus on teadmata. Halogeenitud lenduvate anesteetikumide või depolariseerivate müorelaksantide kasutamine tuleb otsustada kliiniliste leidude, perekonna anamneesi, edasiste geenianalüüsude ja muude laboriandmete alusel. Tasub märkida, et indiviide, kellel on lihahaigused, mis on tingitud või mida võib seostada RYR1-retseptori (või harvemini dihidropüridiini retseptori) geenihälbega, tuleb ravida kui pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsiente ning anestezioloog peab konsulteerima harva esinevate neuromuskulaarsete haiguste spetsialistiga.

CACNATS: Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale

desvenlafaksiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

diasepaam

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Mõnel patsiendil, keda ravitakse deutetabenasiiniga ja kes saab samal ajal tugevat CYP2D6 inhibiitorit, võib tekkida kliiniliselt oluline QT-intervalli pikenedamine.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

digoksiin

B Etiketil märgitud soovitatav annus. Tähelepanelik tuleb olla samaaegsel kasutamisel koos P-glükoproteiini inhibiitoritega, mis näiliselt mõjutavad digoksiini sisaldust rohkem kui genotüüp.

ABCB1: Võimalik kõrge P-GP ekspressioon (homosügootne)

doksepiin

B Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: kuivõrd tritsükliliste antidepressantide farmakokineetilised omadused on sarnased, on mõistlik kasutada amitriptüliini ja CYP2C19 annustamise suuniseid muude tritsükliliste ühendite, sh doksepiini korral. Selle genotüübiga võib doksepiini ekspositsioon olla vähenenud. Tuleks vältida selle ravimi kasutamist. Tuleb kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliseeri CYP2C19 (alternatiivsed tritsüklilised antidepressandid (TCAd): nortriptüliin ja desipramiin). Kui kasutamine on põhjendatud, kohandada annust ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimise abil. See soovitus kehtib suuremate esialgsete annuste korral haigusseisundite, nagu depressioon, raviks (ja mitte nt neuropatoloogilise valu raviks; siiski tuleks patsiendil hoolikalt jälgida ravivastuse tekkimist).

CYP2C19: Kiire metaboliseerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

donepesiil

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

duloksetiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

elagooliks

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

SLC1B1: Tavapärane geeniproducti funktsioon

eltrombopaag

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venoosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venoosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

B Selle genotüübiga võib ravimi metaboliseerimise kiirus olla suurenenud. Siiski puudub laialtlevitatav ja järjepidev teaduslik tõestusmaterjal selle genotüübi mõju kohta ravimi efektiivsusele.

CYP2C19: Kiire metaboliseerija

diklofenak

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

dolutedraviir

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib dolutedraviiri ekspositsioon olla suurenenud, kuid praeguste andmete põhjal ei ole see kliiniliselt oluline.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

dronabinool

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib dronabinooli ekspositsioon olla suurenenud (kuni 2...3 korda suurem ekspositsioon võrreldes tavapärase metaboliseerijatega). Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (FDA) heaks kiidetud infolehe kohaselt on soovitatav jälgida kõrvaltoimete tekkimist patsientidel, kellel on teada CYP2C9 talitlust pärssivad geenivariandid.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

efavirens

A Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: täiskasvanutele ja lastele, kes kaaluvad üle 40 kg; ravi efavirensiga tuleb alustada standardse algannusega 600 mg/ööpäevas. CPIC ei soovita kasutada efavirensi lastel vanuses kolm kuud kuni < 3 aastat, välja arvatud erandjuhtudel, nagu koinfektsioon tuberkuloosiga. Sellisel juhul soovitakse annuse määramist kehakaalu põhjal. Selle genotüübiga patsientide korral on kaalurühmad ja annused järgmised: 5...7 kg = 300 mg; 7...14 kg = 400 mg; 14...17 kg = 500 mg; > 17 kg = 600 mg. Selles vanuserühmas on soovitatav mõõta efavirensi sisaldust kahe nädala möödumisel alates ravi alustamisest. Üle kolme aasta vanustel lastel, kes kaaluvad alla 40 kg, ei ole veel kogutud piisavalt andmeid, et teha genotüübi alusel annustamise soovitusi. Selles vanuse-/earühmas võib annuste kohandamist aidata ravimi kontsentratsiooni terapeutiline jälgimine, kui see on kättesaadav, seda eriti ravimiga seotud toksilisuse, viirushaiguse taastekkimise või ravivastuse puudumise korral asjasse puutuvatel patsientidel.

CYP2B6: Tavapärane metaboliseerija

eliglustaat

D Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt tuleb toimida alljärgnevalt. CYP2D6 tavapärase metaboliseerija genotüübi korral on annus 84 mg kaks korda ööpäevas. Vt ravimi infolehest või ravimi omaduste kokkuvõttest täpsemat annustamist või vastunäidustusi juhul, kui ravimit kasutatakse koos tugevate või mõõdukate CYP2D6 inhibiitoritega (nt paroksetiin, fluoksetiin, duloksetiin, terbinafiin) või tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt klaritromütsiin, ketokonasool, erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, flukonasool).

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

enfluraan

B Pahaloomulist hüpertermiat põhjustavate geenivariantide tuvastatud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: need tulemused ei välista selle patsiendi vastuvõtlikkust pahaloomulisele hüpertermiale. Ligi poolte lihase kontraherumise testiga kinnitatud pahaloomulise hüpertermia eelsoodumusega ja pahaloomulise hüpertermia üle elanud juhtude geneetiline põhjus on teadmata. Halogeenitud lenduvate anesteetikumide või depolariseerivate müorelaksantide kasutamine tuleb otsustada kliiniliste leidude, perekonna anamneesi, edasiste geenianalüüside ja muude laboriandmete alusel. Tasub märkida, et indiviide, kellel on lihahaigused, mis on tingitud või mida võib seostada RYR1-retseptori (või harvemini dihidropüridiini retseptori) geenihälbega, tuleb ravida kui pahaloomulise

hüpertermia soodumusega patsiente ning anestezioloog peab konsulteerima harva esinevate neuromuskulaarsete haiguste spetsialistiga.

CACNA1S: Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale

erdafitiniib

B Etiketil märgitud soovitatav annus. Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt sarnanes erdafitiniibi ekspositsioon uuritavatel, kellel on CYP2C9*1/*2- ja *1/*3-genotüübid (s.t keskmised metaboliisid) võrreldes uuritavatega, kellel on CYP2C9*1/*1-genotüüp (metsikut tüüpi).

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliisija

esomeprasool

B Etiketil märgitud soovitatav annus. Kiiretel metaboliisijatel võib esomeprasooli toime väheneda võrreldes kehvide ja keskmiste metaboliisijatega, mistõttu võib olla vajalik kasutada soovitatavatest annustest suuremaid annuseid.

CYP2C19: Kiire metaboliisija

etinüülöstradiool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venoose trombeboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venoose trombeboolia suurenenud tekkerisk puudub

fenütoiin

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metaboliisija

B Selle genotüübiga on fenütoiini metabolism veidi vähenenud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: tavapärase annustamise režiimidega ei ole annuse kohandamine vajalik. Edaspidi tuleb järgmisi annuseid kohandada, lähtudes ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimisest, ravivastusest ja kõrvaltoimete tekkimisest. Tasub tähele panna, et ka HLA-B-genotüüp (HLA-B*15:02) võib märgatavalt mõjutada kõrvaltoimete tekkeriski. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti (FDA) heaks kiidetud ravimi infolehe kohaselt võivad patsiendid, kes on teadaolevalt ensüümi CYP2C9 substraatide keskmised või kehvad metaboliisid, vajada väiksemaid annuseid, et säilitada stabiilset terapeutilist kontsentratsiooni võrreldes tavapärase metaboliisijatega. Annusest tingitud kesknärvisüsteemi (KNS) varajaste toksilise nähtude ilmnemisel tuleb viivitamata kontrollida ravimi seerumisisaldust.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliisija

flekainiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliisija

erlotiniib

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt võib glükuronidatsiooni inhibeerimine tingida koostoimeid selle ravimi ja ravimite vahel, mis on UGT1A1 substraadid ning mille kliirens toimub ainult selle metaboliisimira kaudu. Patsientidel, kellel on UGT1A1 väiksem ekspresiooni tase või geneetiline glükuronidatsiooni häire (nt Gilberti sündroom), võib bilirubiini seerumisisaldus suureneja ja neid tuleb ravida ettevaatusega.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metaboliisija

estsitalopraam

C Selle genotüübiga võib estsitalopraami ekspositsioon väheneda, mis võib põhjustada ebapiisavat efektiivsust. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliiseeri peamiselt CYP2C19.

CYP2C19: Kiire metaboliisija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliisija

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Selle genotüübiga patsientidel tekib tõenäolisemalt ravivastus antidepressantidele võrreldes muude genotüüpidega.

GRIK4: Tugeva vastureaktsiooniga

fenprokumoon

B Selle genotüübiga võib fenprokumooni metabolism olla vähenenud. Avaldatud on mitmeid genotüübi põhjal annustamise algoritme (CYP2C9- ja VKORC1-genotüüpide korral), kuid puudub järjepidev teaduslik tõestusmaterjal selle kohta, kas need aitavad leida õiget annust. Hollandi ekspertkogu (Dutch Pharmacogenetics Working Group) soovitus: Selle geenikombinatsiooni ja ravimi koostoime korral pole lisatoimingud vajalikud. Geneetiline varieerumine võib põhjustada säilitusannuse vähendamise vajaduse. Kuid pole piisavalt tõendeid selle kohta, et ravi tavapärasel alustamisel tekivad sellest probleemid (s.t INR-i jälgimisega).

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliisija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

VKORC1: Tavapärase geeniproducti funktsioon

fesoterodiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliisija

flibanseriin

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metaboliisija

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliisija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

fluoksetiin

A Etiketl märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

flupentiksool

A Etiketl märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

flutamiid

A Etiketl märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamiskärsed, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

fluvastatiin

C Selle genotüübiga patsientidel on suurem ravimiga kokkupuude võrreldes normaalse ravimite ainevahetusega patsientidega, mis võib avalduda suurenenud müoopaatiariskina.

Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: kirjutage algannusena välja ≤ 40 mg ja kohandage fluvastatiini annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 40 mg annus, kaaluge teise statiini kasutamist või kombinatsioonravi (st rosuvastatiin ja juhendipõhine meditsiiniline ravi ilma statiinideta). Lisaks tuleb kontrollida, kas geenivariandile SLCO1B1 on annustamisjuhend kättesaadav. Kui SLCO1B1 geeni fenotüübi funktsioon on vähenenud või võib olla vähenenud, kirjutage ööpäevase algannusena välja ≤ 20 mg ja kohandage fluvastatiini annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 20 mg annus, kaaluge teise statiini või kombinatsioonravi kasutamist. Kui SLCO1B1 geeni fenotüübi funktsioon on häirunud, kirjutage soovitud toime tugevuse põhjal välja teine statiin.

CYP2C9: Tavapärast aeglasem metabolismeerija

A Tavaline müoopaatia ja statiinidega kokkupuute risk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: kirjutage välja soovitud algannus ja kohandage annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Lisaks tuleb kontrollida, kas geeni CYP2C9 fenotüüp on kättesaadav. Kui CYP2C9 fenotüübiga patsiendil on keskmine ainevahetus, kirjutage ööpäevase algannusena välja ≤ 40 mg ja kohandage fluvastatiini annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 40 mg annus, kaaluge teise statiini või kombinatsioonravi kasutamist. Kui CYP2C9 geeni fenotüübiga isiku metabolism on häirunud, kirjutage ööpäevase algannusena välja ≤ 20 mg ja kohandage fluvastatiini annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 20 mg annus, kaaluge teise statiini või kombinatsioonravi kasutamist.

SLCO1B1: Tavapärane geeniproducti funktsioon

foolhape

A Etiketl märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Hollandi ekspertkogu (Dutch Pharmacogenetics Working Group) soovitusel kõige rohkem uuritud C677T variandi (rs1801133) kohta. Selle geenikombinatsiooni ja ravimi koostoime korral pole lisatoimingud vajalikud. Geeni varieeruvusel kas puudub toime või on positiivne toime ravile foolhappega. Ravi foolhappega vähendab geeni varieeruvusest tingitud folaadi sisalduse vähenemist.

MTHFR: Vähenenud geeniproducti funktsioon

galantamiin

A Etiketl märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

fluorouratsiil

A Tavapärane dihidropürimidiini dehüdrogenaasi aktiivsus ja fluoropürimidiini toksilisuse tekkerisk pole suurenenud. Etiketl märgitud soovitatav annus.

DPYD: Tavapärane metabolismeerija

flurbiprofeen

B Selle genotüübiga võib flurbiprofeeni ekspositsioon olla suurenenud, mistõttu võib olla kergelt suurenenud ka ravimi kõrvaltoimete tekkerisk. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: alustada ravi soovitatava algannusega. Kasutada ravimi omaduste kokkuvõttes toodud väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul kooskõlas patsiendi individuaalsete ravieesmärkidega. Keskmise metabolismeerija genotüübiga indiviididel võib olla tavapärast suurem kõrvaltoimete tekkerisk, seda eriti isikutel, kellel on muud ravimi kliirensit mõjutavad tegurid, nagu maksakahjustus või kõrgem iga.

CYP2C9: Tavapärast aeglasem metabolismeerija

flutsütosiin

A Tavapärane dihidropürimidiini dehüdrogenaasi aktiivsus ja fluoropürimidiini toksilisuse tekkerisk pole suurenenud. Etiketl märgitud soovitatav annus.

DPYD: Tavapärane metabolismeerija

fluvoksamiin

A Etiketl märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

fosfenütoiin

B Selle genotüübiga on fenütoini metabolism veidi vähenenud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: tavapäraste annustamise režiimidega ei ole annuse kohandamine vajalik. Edaspidi tuleb järgmisi annuseid kohandada, lähtudes ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimisest, ravivastusest ja kõrvaltoimete tekkimisest. Tasub tähele panna, et ka HLA-B-genotüüp (HLA-B*15:02) võib märgatavalt mõjutada kõrvaltoimete tekkeriski. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti (FDA) heaks kiidetud ravimi infolehe kohaselt võivad patsiendid, kes on teadaolevalt ensüümi CYP2C9 substraadide keskmised või kehvad metabolismeerijad, vajada väiksemaid annuseid, et säilitada stabiilset terapeutilist kontsentratsiooni võrreldes tavapäraste metabolismeerijatega. Ravi alustamist tuleb kaaluda annuse vahemiku väiksemast otsast ja tuleb jälgida seerumisisaldust, et säilitada fenütoini kontsentratsioon vahemikus 10 kuni 20 µg/ml. Annusest tingitud kesknärvisüsteemi (KNS) varajaste toksilise nähtude ilmnemisel tuleb viivitamata kontrollida ravimi seerumisisaldust.

CYP2C9: Tavapärast aeglasem metabolismeerija

gefitiniib

A Etiketl märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

glibenklamiid

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib glibenklamiidi metabolism olla vähenenud. Hollandi ekspertkogu (Dutch Pharmacogenetics Working Group) soovitusel. Selle geenikombinatsiooni ja ravimi koostoime korral pole lisatoimingud vajalikud. Ainuke täheldatud oluline kliiniline tagajärg on glibenklamiidi efektiivsuse suurenemine ilma hüpoglükeemia esinemissageduse suurenemiseta ja raskusastme süvenemiseta.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

glipisiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

haloperidool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

hüdralasiin

B Selle genotüübiga võib selle ravimi atsetüülimise kiirus olla märgatavalt vähenenud. See soodustab ravimisisalduse suurenemist organismis, mistõttu võib tekkinud ravivastus olla parem. Samas võib suurene da kõrvaltoimete tekkerisk.

NAT2: Aeglane atsetüülijä

hüdroksüklorokviin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

iloperidoon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

indakaterool

glimepiriid

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib glimepiriidi metabolism olla vähenenud. Hollandi ekspertkogu (Dutch Pharmacogenetics Working Group) soovitusel. Selle geenikombinatsiooni ja ravimi koostoime korral pole lisatoimingud vajalikud. Selle geneetilise varieeruvusega ei ole seostatud olulisi kineetilisi ega kliinilisi tagajärgi.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

glütserüültrinitraat

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

ALDH2: Tavapärase geeniproducti funktsioon

halotaan

B Pahaloomulist hüpertermiat põhjustavaid geenivariante ei tuvastatud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: need tulemused ei välista selle patsiendi vastuvõtlikkust pahaloomulisele hüpertermiale. Ligi pooltel lihase kontraheerumise testiga kinnitatud pahaloomulise hüpertermia eelsoodumusega ja pahaloomulise hüpertermia üle elanud juhtude geneetiline põhjus on teadmata. Halogeenitud lenduvate anesteetikumide või depolariseerivate müorelaksantide kasutamine tuleb otsustada kliiniliste leidude, perekonna anamneesi, edasiste geenialüüside ja muude laboriandmete alusel. Tasub märkida, et indiviide, kellel on lihashaigused, mis on tingitud või mida võib seostada RYR1-retseptori (või harvemini dihhüdropüridiini retseptori) geenihälbega, tuleb ravida kui pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsiente ning anestesiooloog peab konsulteerima harva esinevate neuromuskulaarsete haiguste spetsialistiga.

CACNA1S: Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale

hüdrokodoon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

ibuprofeen

B Selle genotüübiga võib ibuprofeeni ekspositsioon olla suurenenud, mistõttu võib olla kergelt suurenenud ka ravimi kõrvaltoimete tekkerisk. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: alustada ravi soovitatava algannusega. Kasutada ravimi omaduste kokkuvõttes toodud väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul kooskõlas patsiendi individuaalsete ravieesmärkidega. Keskmise metabolismeerija genotüübiga indiviididel võib olla tavapärasest suurem kõrvaltoimete tekkerisk, seda eriti isikutel, kellel on muud ravimi kliirensit mõjutavad tegurid, nagu maksakahjustus või kõrgem iga.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

imipramiin

B Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: kuivõrd tritsükliliste antidepressantide farmakokineetilised omadused on sarnased, on mõistlik kasutada amitriptüliini ja CYP2C19 annustamise suuniseid muude tritsükliliste ühendite, sh imipramiini korral. Selle genotüübiga võib imipramiini ekspositsioon olla vähenenud. Tuleks vältida selle ravimi kasutamist. Tuleb kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliseeri CYP2C19 (alternatiivsed tritsüklilised antidepressandid (TCA): nortriptüliin ja desipramiin). Kui kasutamine on põhjendatud, kohandada annust ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimise abil. See soovitus kehtib suuremate esialgsete annuste korral haigusseisundite, nagu depressioon, raviks (ja mitte nt neuropatoloogilise valu raviks; siiski tuleks patsiendil hoolikalt jälgida ravivastuse tekkimist).

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

irbesartaan

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

irinotekaan

C Selle fenotüübiga on irinotekaan (annusena üle 180 mg/m²) ravimi toksilise tekkerisk suurenenud. Prantsuse ekspertkogu (National Pharmacogenetics Network, RNPxG ja Group of Clinical Onco-pharmacology, GPCO-Umicancer) soovitusel. Etiketil märgitud soovitatav annus. Soovitatav on hoolikas kliiniline järelevalve koos laborianalüüsides. Kõrvaltoimete tekkimise suhtes tuleb olla tähelepanelik. Annust ei soovitata suurendada üle 240 mg/m². Soovitus kehtib eriti kõige paremini kirjeldatud mittefunktsionaalse alleeli *28 kohta. Peale selle on muid mittefunktsionaalseid allelele, nt *6 (mille korral on toksilise tekkerisk suurenenud) või *37, kuid see soovitus põhineb peamiselt *28-alleeliga seotud tõestusmaterjalil. Hollandi ekspertkogu (Dutch Pharmacogenetics Working Group) soovitusel tuleb toimida järgmiselt. Geneetiline varieeruvus (*1/*28) esineb sagedamini Lääne populatsioonides võrreldes metsikut tüüpi (*1/*1) genotüübiga. See tähendab, et ravi on suuresti suunatud just selle geneetilise varieeruvuse vastu. Ravi kohandamine ei ole vajalik.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

isoniasiid

B Selle genotüübiga võib selle ravimi atsetüülimise kiirus olla märgatavalt vähenenud. See soodustab ravimisalduse suurenemist organismis ja omakorda suurendab ravimi maksatoksilisuse tekkeriski. Ühes uuringus vähendas standardse annuse 50% vähendamise aeglase atsetüülija genotüübiga patsientidel maksatoksilisuse tekkeriski.

NAT2: Aeglase atsetüülija

kapetsitabiin

A Tavapärase dihidropüridiini dehüdrogenaasi aktiivsus ja fluoropüridiini toksilise tekkerisk pole suurenenud. Etiketil märgitud soovitatav annus.

DPYD: Tavapärase metabolismeerija

karisoprodool

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

kinidiin

B Kinidiin on ensüümi CYP2D6 tugev inhibiitor, mis muudab tõhusalt CYP2D6 substraate tavapärasest metabolismeerijad kehvadeks metabolismeerijateks; seda tuleb arvesse võtta, kui ühendit manustatakse samal ajal muude ravimitega, mida metabolismeerib ensüüm CYP2D6.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

klomipramiin

B Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: kuivõrd tritsükliliste antidepressantide farmakokineetilised omadused on sarnased, on mõistlik kasutada amitriptüliini ja CYP2C19 annustamise suuniseid muude tritsükliliste ühendite, sh klomipramiini korral. Selle genotüübiga võib klomipramiini ekspositsioon olla vähenenud. Tuleks vältida selle ravimi kasutamist. Tuleb kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliseeri CYP2C19 (alternatiivsed tritsüklilised antidepressandid (TCAd): nortriptüliin ja desipramiin). Kui kasutamine on põhjendatud, kohandada annust ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimise abil. See soovitus kehtib suuremate esialgsete annuste korral haigusseisundite, nagu depressioon, raviks (ja mitte nt neuropatoloogilise valu raviks; siiski tuleks patsiendil hoolikalt jälgida ravivastuse tekkimist).

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

klolidogreel

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib klolidogreeli efektiivsus trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimisel olla vähenenud, kuid puudub järjepidev teaduslik tõestusmaterjal selle kliinilise olulisuse kohta.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib irbesartaani metabolismi olla vähenenud, kuid selle mõju kohta vererõhule on piiratud tõestusmaterjali.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

isofluraan

B Pahaloomulist hüpertermiat põhjustavaid geenivariante ei tuvastatud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: need tulemused ei välista selle patsiendi vastuvõtlikkust pahaloomulise hüpertermiale. Ligi poolte lihase kontraherumise testiga kinnitatud pahaloomulise hüpertermia eelsoodumusega ja pahaloomulise hüpertermia üle elanud juhtude geneetiline põhjus on teadmata. Halogeenitud lenduvate anesteetikumide või depolariseerivate müorelaksantide kasutamine tuleb otsustada kliiniliste leidude, perekonna anamneesi, edasiste geenianalüüsides ja muude laboriandmete alusel. Tasub märkida, et indiviide, kellel on lihahaigused, mis on tingitud või mida võib seostada RYR1-retseptori (või harvemini dihidropüridiini retseptori) geenihälbega, tuleb ravida kui pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsiente ning anesteetoloog peab konsulteerima harva esinevate neuromuskulaarsete haiguste spetsialistiga.

CACNA1S: Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale

kabotegraviir

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt puudub UGT1A1-genotüübil kliiniliselt oluline mõju ravimi ohutusele või efektiivsusele.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

kariprasiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

karvedilool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

klobasaam

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

kloorpropamiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

klorokviin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

kloroprokaiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamisraskused, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

kodeiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

kvetiapiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

lakosamiid

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

lesinuraad

B Selle genotüübiga võib lesinuraadi ekspositsioon olla suurenenud. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega.

CYP2C9: Tavapärastest aeglasem metabolismeerija

lidokaiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamisraskused, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

lofeksiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

lornoksikaam

B Selle genotüübiga võib lornoksikaami ekspositsioon olla suurenenud, mistõttu võib olla kergelt suurenenud ka ravimi kõrvaltoimete tekkerisk. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: alustada ravi soovitatava algannusega. Kasutada ravimi omaduste kokkuvõttes toodud väikseimat efektiivset annust kõige

klosapiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP1A2: Tavapärase ainevahetus

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

NFIB: Tavapärase metabolismeerija

kofeiin

A Selle genotüübiga on kofeiini metabolismeerimine ensüümiga CYP1A2 tavapärase. Geneetilistele teguritele lisaks mõjutavad ensüümi CYP1A2 aktiivsust märgatavalt ka igapäevased harjumused, nt suitsetamine.

CYP1A2: Tavapärase ainevahetus

kviniin

B Selle geenianalüüsiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski on G6PD puudulikkus võimalik mittefunktsionaalsete alleelide tõttu, mis ei sisaldu selles geenianalüüsis. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav mõta ensüümi G6DP aktiivsust G6DP puudulikkuse suure tekkeriskiga populatsioonides (nt Aafrika või Vahemere päritoluga). Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkilne hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

lansoprasool

C Selle genotüübiga võib lansoprasooli ekspositsioon olla vähenenud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: ravi tuleb alustada standardse igapäevase algannusega. Kaaluda annuse suurendamist 50...100% H. pylori infektsiooni ja erosivse ösofagiidi raviks. Ööpäevast annust võib manustada jagatud annustena. Jälgida ravimi efektiivsust/tõhusust.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

levofloksatsiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkilne hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

lisdeksamfetamiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

loratadiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

losartaan

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib losartaani metabolismeerimine selle aktiivseks metaboliidiks olla vähenenud, mistõttu võib väheneda ravi efektiivsus. Kuid selle tõestamiseks pole piisavalt teaduslikku tõestusmaterjali.

lühema aja jooksul kooskõlas patsiendi individuaalsete ravieesmärkidega. Keskmise metabolismeeriya genotüübiga indiviididel võib olla tavapärast suurem kõrvaltoimete tekkerisk, seda eriti isikutel, kellel on muud ravimi kliirensit mõjutavad tegurid, nagu maksakahjustus või kõrgem iga.

CYP2C9: Tavapärast aeglasem metabolismeeriya

lovastatiin

A Tavoline müoopaatia ja statiinidega kokkupuute risk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: Kirjutage välja soovitud algannus ja kohandage annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel.

SLCO1B1: Tavapärase geeniproducti funktsioon

mafeniid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

meloksikaam

B Selle genotüübiga võib meloksikaami ekspositsioon olla suurenenud, mistõttu võib olla kergelt suurenenud ka ravimi kõrvaltoimete tekkerisk. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: alustada ravi soovitatava algannusega. Kasutada ravimi omaduste kokkuvõttes toodud väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul kooskõlas patsiendi individuaalsete ravieesmärkidega. Keskmise metabolismeeriya genotüübiga indiviididel võib olla tavapärast suurem kõrvaltoimete tekkerisk, seda eriti isikutel, kellel on muud ravimi kliirensit mõjutavad tegurid, nagu maksakahjustus või kõrgem iga.

CYP2C9: Tavapärast aeglasem metabolismeeriya

merkaptopuriin

A Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: alustada ravi tavapärase algannusega (nt 75 mg/m² kehapiina kohta ööpäevas või 1,5 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas) ja kohandada merkaptopuriini (ja mis tahes muude müelosupressantide) annuseid ilma, et keskendutakse eraldi merkaptopuriinile võrreldes muude ravimpreparaatidega. Pärast iga annuse kohandamist tuleb oodata kaks nädalat püsiva seisundi saavutamiseks. Pange tähele, et ka TPMT-genotüüp mõjutab tiopuriinist tingitud kõrvaltoimete tekkeriski. Ravida tuleb TPMT geenianalüüsi tulemuse alusel kas TPMT- või NUDT15-geeni raskekujulisema fenotüübi soovitusel kohaselt (nt kui NUDT15 on tavapärase fenotüübiga ja TPMT on kehvata metabolismeeriya fenotüübiga, ravida TPMT kehvata metabolismeeriya suuniste järgi).

NUDT15: Tavapärase metabolismeeriya

A Alustada ravi tavapärase algannusega ja kohandada merkaptopuriini (ja mis tahes muude müelosupressantide) annuseid ilma, et keskendutakse eraldi merkaptopuriinile võrreldes muude ravimpreparaatidega. Pärast iga annuse kohandamist tuleb oodata kaks nädalat püsiva seisundi saavutamiseks. Pange tähele, et ka NUDT15-genotüüp mõjutab tiopuriinist tingitud kõrvaltoimete tekkeriski. Ravida tuleb NUDT15 geenianalüüsi tulemuse alusel kas TPMT või NUDT15-geeni raskekujulisema fenotüübi soovitusel kohaselt (nt kui TPMT on tavapärase fenotüübiga ja NUDT15 on kehvata metabolismeeriya fenotüübiga, tuleb ravida NUDT15 kehvata metabolismeeriya suuniste järgi).

TPMT: Tavapärase metabolismeeriya

metoklopramiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeeriya

metoprolool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeeriya

CYP2C9: Tavapärast aeglasem metabolismeeriya

lusutrombopag

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

meklisiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeeriya

mepivakaiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamisraskused, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

metadoon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2B6: Tavapärase metabolismeeriya

metoksüfluraan

B Pahaloomulist hüpertermiat põhjustavate geenivariantide ei tuvastatud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: need tulemused ei välista selle patsiendi vastuvõtlikkust pahaloomulisele hüpertermiale. Ligi poolte lihase kontraheerumise testiga kinnitatud pahaloomulise hüpertermia eelsoodumusega ja pahaloomulise hüpertermia üle elanud juhtude geneetiline põhjus on teadmata. Halogeenitud lenduvate anesteetikumide või depolariseerivate müorelaksantide kasutamine tuleb otsustada kliiniliste leidude, perekonna anamneesi, edasiste geenianalüüside ja muude laboriandmete alusel. Tasub märkida, et indiviide, kellel on lihahaigused, mis on tingitud või mida võib seostada RYR1-retseptori (või harvemini dihidropüridiini retseptori) geenihälbega, tuleb ravida kui pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsiente ning anestezioloog peab konsulteerima harva esinevate neuromuskulaarsete haiguste spetsialistiga.

CACNA1S: Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale

metotreksaat

B Selle genotüübiga võib metotreksaadist tingitud toksilisuse tekkerisk olla suurem. Kuid teaduslikku tõestusmaterjali selleks pole piisavalt ja see on kohati vastuoluline.

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

SLCO1B1: Tavapärase geeniproducti funktsioon

metüülioniinium

B Selle geenianalüüsiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski on G6PD puudulikkus võimalik mittefunktsionaalsete alleelide tõttu, mis ei sisaldu selles geenianalüüsis. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav mõõta ensüümi G6DP aktiivsust G6DP puudulikkuse suure tekkeriskiga populatsioonides (nt Aafrika või Vahemere päritoluga). Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

mirtasapiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

modafiniil

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

moksifloksatsiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

nalidiksiinhape

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

nefasodoon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

nilotiniib

B Etiketil märgitud soovitatav annus. Tuleb arvestada, et hüperbilirubineemia tekkerisk võib olla veidi suurenenud.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

norfloksatsiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

oksükodoon

mirabegroon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

mivakuurium

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

BCHC: Tavapärase geeniproducti funktsioon

moklobemiid

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metaboliseerija

naatriumnitrit

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

nebolool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

nevirapiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2B6: Tavapärase metaboliseerija

nitrofurantoiin

B Selle geenianalüüsiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski on G6PD puudulikkus võimalik mittefunktsionaalsete alleelide tõttu, mis ei sisaldu selles geenianalüüsis. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav mõõta ensüümi G6DP aktiivsust G6DP puudulikkuse suure tekkeriskiga populatsioonides (nt Aafrika või Vahemere päritoluga). Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

nortriptüliin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

olansapiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

olitseriidiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Tasub tähele panna, et Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti (FDA) heaks kiidetud ravimi infolehe kohaselt võib patsientidel, kes võtavad mõõdukaid või tugevaid CYP2D6 ja/või CYP3A4 inhibiitoreid (või katkestavad ravi CYP3A4 indutseerijatega), olitseriidiini plasmasisaldus suurened, mis võib tingida opioideid kõrvaltoimete pikenedamise ja hingamisdepressiooni ägenemise. Need patsiendid võivad vajada harvemini manustatavaid annuseid ning neid tuleb hoolikalt jälgida hingamisdepressiooni ja sedatsiooni suhtes iga natukese aja tagant. Järgnevad annused peavad põhinema patsiendi valustmel ja ravivastuse saavutamisel.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

ondansetron

B Etiketil märgitud soovitatav annus. Selle ravimiga võib ondansetroni antiemeetiline toime olla vähenenud. Jälgida ravivastust ja kasutada vajaduse korral alternatiivset ravimit. Seda eriti keemiaravist tingitud ja vahetult operatsiooni järgse iivelduse ning oksendamise korral.

ABCB1: Võimalik kõrge P-GP ekspressioon (homosügootne)

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

palonosetron

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

paroksetiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP1A2: Tavapärase ainevahetus

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

peginterferoon alfa-2a

B Seda genotüüpi on seostatud positiivse ravivastusega C-hepatiidi viiruse vastu (I genotüüp) kombineerituna peginterferoon alfa-2 (PEG-IFN alfa) ja ribaviiriiniga (RBV). Rahvusvahelise ekspertkogu, kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsiumi (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) soovitude kohaselt on selle genotüübiga umbes 70% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-INF alfa ja RBV-ga. Tuleb arvestada tüsistuste tekkimise võimalusega enne ravirežiimide alustamist PEG-INF alfa ja RBV-ga. Peale selle on umbes 90% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 24...48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-INF alfa, RBV ja proteaasi inhibiitoriga ning umbes 80...90%-le patsientidest sobib lühendatud ravikuur (24...28 nädalat 48 nädala asemel). Selle genotüübiga on soovitud ravirežiimide kasutamine PEG-INF alfa ja RBV-ga.

IFNL3: Soodsa vastusega genotüüp

peglotikaas

B Selle geenianalüüsiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski on G6PD puudulikkus võimalik mittefunktsionaalsete alleelide tõttu, mis ei sisaldu selles geenianalüüsis. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav mõõta ensüümi G6PD aktiivsust G6PD puudulikkuse suure tekkeriskiga populatsioonides (nt Aafrika või Vahemere päritoluga). Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP1A2: Tavapärase ainevahetus

omeprasool

C Selle genotüübiga võib omeprasooli ekspositsioon olla vähenenud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: ravi tuleb alustada standardse igapäevase algannusega. Kaaluda annuse suurendamist 50...100% H. pylori infektsiooni ja erosivse ösofagiidi raviks. Ööpäevast annust võib manustada jagatud annustena. Jälgida ravimi efektiivsust/tõhusust.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

paliperidoon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

pantoprasool

C Selle genotüübiga võib pantoprasooli ekspositsioon olla vähenenud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: ravi tuleb alustada standardse igapäevase algannusega. Kaaluda annuse suurendamist 50...100% H. pylori infektsiooni ja erosivse ösofagiidi raviks. Ööpäevast annust võib manustada jagatud annustena. Jälgida ravimi efektiivsust/tõhusust.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

pasopaniib

B Etiketil märgitud soovitatav annus. Tuleb arvestada, et hüperbilirubineemia tekkerisk võib olla veidi suurenenud.

UGT1A1: Tavapärast aeglasem metabolismeerija

peginterferoon alfa-2b

B Seda genotüüpi on seostatud positiivse ravivastusega C-hepatiidi viiruse vastu (I genotüüp) kombineerituna peginterferoon alfa-2 (PEG-IFN alfa) ja ribaviiriiniga (RBV). Rahvusvahelise ekspertkogu, kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsiumi (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) soovitude kohaselt on selle genotüübiga umbes 70% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-INF alfa ja RBV-ga. Tuleb arvestada tüsistuste tekkimise võimalusega enne ravirežiimide alustamist PEG-INF alfa ja RBV-ga. Peale selle on umbes 90% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 24...48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-INF alfa, RBV ja proteaasi inhibiitoriga ning umbes 80...90%-le patsientidest sobib lühendatud ravikuur (24...28 nädalat 48 nädala asemel). Selle genotüübiga on soovitud ravirežiimide kasutamine PEG-INF alfa ja RBV-ga.

IFNL3: Soodsa vastusega genotüüp

perfenasiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

pimosiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

piroksikaam

B Selle genotüübiga võib piroksikaami ekspositsioon olla suurenenud, mistõttu võib olla kergelt suurenenud ka ravimi kõrvaltoimete tekkerisk. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: alustada ravi soovitatava algannusega. Kasutada ravimi omaduste kokkuvõttes toodud väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul kooskõlas patsiendi individuaalsete ravieesmärkidega. Keskmise metaboliseerija genotüübiga indiviididel võib olla tavapärasest suurem kõrvaltoimete tekkerisk, seda eriti isikutel, kellel on muud ravimi kliirensit mõjutavad tegurid, nagu maksakahjustus või kõrgem iga.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

pitolisant

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

pravastatiin

A Tavaline müopaatia ja statiinidega kokkupuute risk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: Kirjutage välja soovitud algannus ja kohandage annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel.

SLCO1B1: Tavapärane geeniproducti funktsioon

primakviin

B Selle geenianalüüsiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski on G6PD puudulikkus võimalik mittefunktsionaalsete alleelide tõttu, mis ei sisaldu selles geenianalüüsis. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav mõõta ensüümi G6DP aktiivsust G6DP puudulikkuse suure tekkeriskiga populatsioonides (nt Aafrika või Vahemere päritoluga). Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

propafenoon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

protriptüliin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

raltegraviir

pioglitason

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C8: Tavapärane ainevahetus

pitavastatiin

A Tavaline müopaatia ja statiinidega kokkupuute risk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: Kirjutage välja soovitud algannus ja kohandage annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel.

SLCO1B1: Tavapärane geeniproducti funktsioon

prasugreel

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2B6: Tavapärane metaboliseerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metaboliseerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP3A5: Aeglane metaboliseerija

prilokaiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamisraskused, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

probenetsiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

propranolool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

rabeprasool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metaboliseerija

ranolasiin

B Etiketil märgitud soovitatav annus. Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt puudub UGT1A1-geenotüübil kliiniliselt oluline mõju ravimi ohutusele või efektiivsusele. Siiski on tõestatud selle geenotüübiga patsientidel suurem ravimi sisaldus organismis.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

rasburikaas

B Selle geenialaüksiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski ei saa välistada G6PD puudulikkuse esinemist võimalike mittefunktsionaalsete alleelide esinemise tõttu, mis ei ole sellesse analüüsi lisatud. G6PD metaboliseerija tüübi määramiseks tuleb mõõta ensüümi G6PD aktiivsust (fenotüübi analüüs). Juhul kui patsiendil on määratud tavapärase ensüümi G6PD aktiivsust. Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. G6PD oleku põhjal ei ole põhjust vältida ravi rasburikaasiga.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

rimegepant

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (FDA) heaks kiidetud infolehe kohaselt sarnanesid CYP2C9 keskmistel metaboliseerijatel (s.t geenotüübid 1/*2, *2/*2, *1/*3, n = 43) ravimi farmakokineetilised väärtused (C_{max} ja AUC_{0–inf}) tavapäraste metaboliseerijate (s.t geenotüüp 1/*1, N = 72) väärtustega. Kuivõrd CYP2C9 ensüüm osaleb rimegepanti metabolismis väga vähesel määral, ei mõjuta CYP2C9 polümorfismid tõenäoliselt märgatavalt ravimi ekspositsiooni.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

romiplostim

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

rosiglitason

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C8: Tavapärase ainevahetus

rukapariib

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP1A2: Tavapärase ainevahetus

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

sertindool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

ribaviriin

B Seda geenotüüpi on seostatud positiivse ravivastusega C-hepatiidi viiruse vastu (I geenotüüp) kombineerituna peginterferoon alfa-2 (PEG-IFN alfa) ja ribaviriiniga (RBV). Rahvusvahelise ekspertkogu, kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsiumi (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) soovitude kohaselt on selle geenotüübiga umbes 70% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-INF alfa ja RBV-ga. Tuleb arvestada tüsistuste tekkimise võimalusega enne ravirežiimide alustamist PEG-INF alfa ja RBV-ga. Peale selle on umbes 90% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 24...48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-INF alfa, RBV ja proteaasi inhibiitoriga ning umbes 80...90%-le patsientidest sobib lühendatud ravikuur (24...28 nädalat 48 nädala asemel). Selle geenotüübiga on soovitud ravirežiimide kasutamine PEG-INF alfa ja RBV-ga.

IFNL3: Soodsa vastusega geenotüüp

risperidoon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metaboliseerija

ropivakaiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamisraskused, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

rosuvastatiin

A Selle geenotüübiga patsientidel on tavaline müopaatia risk ja rosuvastatiiniga kokkupuude. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: kirjutage välja soovitud algannus ja kohandage rosuvastatiini annuseid haigusepõhiste ja konkreetsele rahvastikurühmale kohaste ravijuhendite alusel. Lisaks tuleb kontrollida, kas geeni SLCO1B1 fenotüüp kättesaadav. Kui SLCO1B1 geeni fenotüübi funktsioon on vähenenud või võib olla vähenenud, peab ravimi väljakirjutaja olema teadlik müopaatiariski võimalikust suurenemisest, eriti > 20 mg annuste korral. Kui SLCO1B1 geeni fenotüübi funktsioon on häirunud, kirjutage algannusena välja ≤ 20 mg ja kohandage rosuvastatiini annuseid haigusepõhiste ja konkreetsele rahvastikurühmale kohaste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 20 mg annus, kaaluge kombinatsioonravi kasutamist.

ABCG2: Tavapärase geeniproducti funktsioon

A Tavaline müopaatia ja statiinidega kokkupuute risk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: kirjutage välja soovitud algannus ja kohandage annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel. Lisaks tuleb kontrollida, kas geeni ABCG2 fenotüüp on kättesaadav. Kui ABCG2 geeni fenotüübi funktsioon on häirunud, kirjutage algannusena välja ≤ 20 mg ja kohandage rosuvastatiini annuseid haigusepõhiste ja konkreetsele rahvastikurühmale kohaste ravijuhendite alusel. Kui soovitud tõhususe saavutamiseks on vajalik > 20mg annus, kaaluge teise statiini või kombinatsioonravi kasutamist.

SLCO1B1: Tavapärase geeniproducti funktsioon

satsitusumaabgovitekaan

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Patsientidel, kellel on heterosügootne *28-geenotüüp, oli 4. astme neutropeenia esinemissagedus 13%, samas kui metsikut tüüpi alleelidega patsientidel oli esinemissagedus 11%.

UGT1A1: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

sertraliin

sevofluraan

B Pahaloomulist hüpertermiat põhjustavad geenivariante ei tuvastatud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: need tulemused ei välista selle patsiendi vastuvõtlikkust pahaloomulisele hüpertermiale. Ligi poolte lihase kontraheerumise testiga kinnitatud pahaloomulise hüpertermia eelsoodumusega ja pahaloomulise hüpertermia üle elanud juhtude geneetiline põhjus on teadmata. Halogeenitud lenduvate anesteetikumide või depolariseerivate müorelaksantide kasutamine tuleb otsustada kliiniliste leidude, perekonna anamneesi, edasiste geenianalüüside ja muude laboriandmete alusel. Tasub märkida, et indiviide, kellel on lihashaigused, mis on tingitud või mida võib seostada RYR1-retseptori (või harvemini dihüdropüridiini retseptori) geenihälbega, tuleb ravida kui pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsiente ning anestezioloog peab konsulteerima harva esinevate neuromuskulaarsete haiguste spetsialistiga.

CACNA1S: Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale

simvastatiin

B Etiketil märgitud soovitatav annus. See genotüüp erineb muudest kõige sagedamini esinevatest genotüüpidest. Siiski puudub laialtlevinud ja järjepidev teaduslik tõestusmaterjal selle genotüübi mõju kohta ravimi efektiivsusele või kõrvaltoimete tekkimisele.

CYP3A4: Tadmata kliinilise tähtsusega genotüüp

A Tavalline müopaatia ja statiinidega kokkupuute risk. Rahvusvahelise ekspertide nõukogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: Kirjutage välja soovitud algannus ja kohandage annuseid haigusepõhiste ravijuhendite alusel.

SLCO1B1: Tavapärase geeniproducti funktsioon

sofosbuviiir

A Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on seda genotüüpi seostatud C-hepatiidi (1. ja 4. genotüüp) vastase soosiva ravivastusega, kui ravitakse patsiente, kes ei ole varem ravi saanud, sofosbuviiiri, ribaviiri ja peginterferoon alfa kombineeritud raviga 12 nädala jooksul. Patsiendid saavutasid püsiva viroloogilise ravivastuse 99%-l juhtudest.

IFNL3: Soodsa vastusega genotüüp

sulfadasiin

B Selle geenianalüüsiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski on G6PD puudulikkus võimalik mittefunktsionaalsete alleelide tõttu, mis ei sisaldu selles geenianalüüsis. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav mõõta ensüümi G6PD aktiivsust G6PD puudulikkuse suure tekkeriskiga populatsioonides (nt Aafrika või Vahemere päritoluga). Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

sulfasalasiin

B Selle genotüübiga võib selle ravimi atsetüülimise kiirus olla märgatavalt vähenenud. See soodustab ravimisalduse suurenemist organismis ja omakorda suurendab kõrvaltoimete tekkeriski.

NAT2: Aeglase atsetüülija

B Selle genotüübiga võib sertraliini ekspositsioon väheneda, mis võib põhjustada ebapiisavat efektiivsust. Väheste tõestusmaterjali tõttu on see soovitus valikuline. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: alustada ravi soovitatava algannusega. Kui patsiendil ei teki soovitatava säilitusannusega ravivastust, kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliseeri peamiselt CYP2C19 ensüüm.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

simepreviir

A Tootja koostatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on seda genotüüpi seostatud C-hepatiidi (1. genotüüp) vastase soosiva ravivastusega, kui ravitakse patsiente, kes ei ole varem ravi saanud, simepreviiri, ribaviiri ja peginterferoon alfa kombineeritud raviga. Selle genotüübiga patsientidest saavutasid 95% püsiva viroloogilise ravivastuse, samas kui homosüügootsel ebasoosiva ravivastuse genotüübiga patsientidest saavutasid ainult 61% püsiva viroloogilise ravivastuse.

IFNL3: Soodsa vastusega genotüüp

siponimood

D Ravimi omaduste kokkuvõtte või ravimi infolehe kohaselt on pärast ravi kohandamist CYP2C9*1/*2 genotüübiga patsientidel soovitatav säilitusannus suukaudselt manustatud 2 mg üks kord ööpäevas alates 6. ravipäevast. Mitte Euroopa populatsioonides väga levinud teiste genotüüpide puhul, mis põhjustavad nimetatud fenotüüpi, annustamise soovitusel puuduvad. Farmakogeneetilistest aruandest tuleb kontrollida CYP2C9-genotüübi alleele. Lisaks otsige ka võimalikke CYP3A4 ja/või CYP2C9 indutseerijaid ja inhibiitoreid (üksikasju vaadake ravimi infolehest või ravimi omaduste kokkuvõttest).

CYP2C9: Tavapärasest aeglase metabolismeerija

suksametoonium

B Pahaloomulist hüpertermiat põhjustavaid geenivariante ei tuvastatud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: need tulemused ei välista selle patsiendi vastuvõtlikkust pahaloomulisele hüpertermiale. Ligi poolte lihase kontraheerumise testiga kinnitatud pahaloomulise hüpertermia eelsoodumusega ja pahaloomulise hüpertermia üle elanud juhtude geneetiline põhjus on teadmata. Halogeenitud lenduvate anesteetikumide või depolariseerivate müorelaksantide kasutamine tuleb otsustada kliiniliste leidude, perekonna anamneesi, edasiste geenianalüüside ja muude laboriandmete alusel. Tasub märkida, et indiviide, kellel on lihashaigused, mis on tingitud või mida võib seostada RYR1-retseptori (või harvemini dihüdropüridiini retseptori) geenihälbega, tuleb ravida kui pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsiente ning anestezioloog peab konsulteerima harva esinevate neuromuskulaarsete haiguste spetsialistiga.

CACNA1S: Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

BCHE: Tavapärase geeniproducti funktsioon

sulfametoksasool

B Selle genotüübiga võib selle ravimi atsetüülimise kiirus olla märgatavalt vähenenud. See soovitus kehtib suuremate esialgsete annuste korral haigusseisundite, nagu depressioon, raviks (ja mitte nt neuropatoloogilise valu raviks; siiski tuleks patsiendil hoolikalt jälgida ravivastuse tekkimist).

NAT2: Aeglase atsetüülija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

sulfisoksasool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

sünteetilised konjugeeritud östrogeenid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venoose trombeemboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venoose trombeemboolia suurenenud tekkerisk puudub

takrolimus

A Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: selle genotüübiga patsientidel tuleb kasutada tavapärasest takrolimuse algannust, mis on välja toodud ravimi omaduste kokkuvõttes. Annust tuleb veel kohandada, lähtudes ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimisest. Märkus. See soovitus kehtib siirdatud maksaga patsientide kohta, kelle doonoril genotüüp on identne siirdatud maksa saaja genotüübiga.

CYP3A5: Aeglase metabolismeerija

tamsulosiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

telapreviir

B Seda genotüüpi on seostatud positiivse ravivastusega C-hepatidi viiruse vastu (I genotüüp) kombineerituna peginterferoon alfa-2 (PEG-IFN alfa) ja ribaviiniiga (RBV). Rahvusvahelise ekspertkogu, kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsiumi (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) soovitus: selle genotüübiga umbes 70% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-IFN alfa ja RBV-ga. Tuleb arvestada tüsistuste tekkimise võimalusega enne ravirežiimide alustamist PEG-IFN alfa ja RBV-ga. Peale selle on umbes 90% tõenäosus saavutada püsiv viroloogiline ravivastus 24...48 nädala pikkuse kombineeritud ravi järel koos PEG-IFN alfa, RBV ja proteaasi inhibiitoriga ning umbes 80...90%-le patsientidest sobib lühendatud ravikuur (24...28 nädalat 48 nädala asemel). Selle genotüübiga on soovitud ravirežiimide kasutamine PEG-IFN alfa ja RBV-ga.

IFNL3: Soodsa vastusega genotüüp

terbinafiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

tetrakaaiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

BCHE: Tavapärase geeniproducti funktsioon

tafenokviin

B Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt tuleb kõiki patsiente analüüsida G6PD puudulikkuse suhtes enne selle ravimipreparaadi määramist. Selle geenialüüsiga ei tuvastatud G6PD puudulikkust. Siiski on G6PD puudulikkus võimalik mittefunktsionaalsete alleelide tõttu, mis ei sisaldu selles geenialüüsis. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav mõõta ensüümi G6PD aktiivsust G6PD puudulikkuse suure tekkeriskiga populatsioonides (nt Aafrika või Vahemere päritoluga). Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine. Kõigile rasestumisvõimeliste naistele tuleb teha rasedusproov ja rasedatel tuleb loodet skriinida G6PD puudulikkuse suhtes enne ravimipreparaadiga ravi alustamist. G6PD puudulikkusega imikutel võib olla hemolüütilise aneemia suurenenud tekkerisk imiku kokkupuutel ravimipreparaadiga rinnapiima kaudu.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

tamoksifeen

A Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: alustada ravi soovitatava standardse raviannusega (tamoksifeeni 20 mg/ööpäevas). Vältida mõõdukaid kuni tugevaid CYP2D6 inhibiitoreid.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venoose trombeemboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venoose trombeemboolia suurenenud tekkerisk puudub

tegafuur

A Tavapärase dihidropürimidiini dehidrogenaasi aktiivsus ja fluoropürimidiini toksilisuse tekkerisk pole suurenenud. Etiketil märgitud soovitatav annus.

DPYD: Tavapärase metabolismeerija

tenoksikaam

B Selle genotüübiga võib tenoksikaami ekspositsioon olla suurenenud, mistõttu võib olla kergelt suurenenud ka ravimi kõrvaltoimete tekkerisk. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitus: alustada ravi soovitatava algannusega. Kasutada ravimi omaduste kokkuvõttes toodud väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul kooskõlas patsiendi individuaalsete ravieesmärkidega. Keskmise metabolismeerija genotüübiga indiviididel võib olla tavapärasest suurem kõrvaltoimete tekkerisk, seda eriti isikutel, kellel on muud ravimi kliirensit mõjutavad tegurid, nagu maksakahjustus või kõrgem iga.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

tetrabenaasiin

D Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (FDA) kohaselt on selle genotüübi korral annustamine järgmine. Annuse 50 mg/ööpäevas juures: algannus peaks olema 12,5 mg/ööpäevas manustatuna üks kord hommikul. Ühe nädala pärast tuleb annust suurendada kuni 25 mg/ööpäevas manustatuna 12,5 mg annusena kaks korda ööpäevas. Annust tuleb aeglaselt ülespoole kohandada ühe nädala kaupa 12,5 mg võrra, et võimaldada tantsitõbe ehk koread vähendada annuse tuvastamine, mis on hästi talutav. Kui vajatakse annust 37,5... 50 mg/ööpäevas, tuleb annus jagada kolmeks manustamise korraks ööpäevas. Suurim soovitatav üksikannus on 25 mg. Annuse 50 mg/ööpäevas juures: annust tuleb aeglaselt ülespoole kohandada ühe nädala kaupa 12,5 mg võrra, et võimaldada tantsitõbe ehk koread vähendada annuse tuvastamine, mis on hästi talutav. Üle 50 mg/ööpäevase annuse juures tuleb annus jagada kolmeks manustamise korraks ööpäevas. Suurim soovitatav ööpäevane annus on 100 mg ja suurim soovitatav üksikannus on 37,5 mg.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

tiboloon

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venoose trombeemboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Ravimi kasutamine tuleb katkestada methemoglobineemia haigusnähtude ilmnemisel (hingamisraskused, kiire pulss, tsüanoos või haigushood).

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

tikagreloor

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

tioridasiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

tolbutamiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Hollandi ekspertkogu (Dutch Pharmacogenetics Working Group) soovitusel. Selle geenikombinatsiooni ja ravimi koostoime korral pole lisatoimingud vajalikud. Tõendeid selle kohta, et suurenenud tolbutamiidi plasmasisaldusel on mis tahes kliinilised tagajärjed, on ebapiisavalt.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

tramadool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

tropisetron

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

tioguaaniin

A Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: alustada ravi tavapärase annusega (40...60 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas). Kohandada annust iga kahe nädala tagant ilma, et määrataks vahepeal tioguaaniini kontsentratsiooni. Pärast iga annuse kohandamist tuleb oodata kaks nädalat püsiva seisundi saavutamiseks. Pange tähele, et ka TPMT-geenotüüp mõjutab tiopuriinist tingitud kõrvaltoimete tekkeriski. Ravida tuleb TPMT geenianalüüsi tulemuse alusel kas TPMT- või NUDT15-geeni raskekujulisema fenotüübi soovitude kohaselt (nt kui TPMT on tavapärase fenotüübiga ja TPMT on kehva metabolismeerija fenotüübiga, ravida TPMT kehva metabolismeerija suuniste järgi).

NUDT15: Tavapärane metabolismeerija

A Ravi alustada tavapärase algannusega. Kohandada tioguaaniini ja muu müelosupressiooni ravi annuseid ilma erilise rõhuta just tioguaaniinile. Pärast iga annuse kohandamist tuleb oodata kaks nädalat püsiva seisundi saavutamiseks. Pange tähele, et ka NUDT15-geenotüüp mõjutab tiopuriinist tingitud kõrvaltoimete tekkeriski. Ravida tuleb NUDT15 geenianalüüsi tulemuse alusel kas TPMT või NUDT15-geeni raskekujulisema fenotüübi soovitude kohaselt (nt kui TPMT on tavapärase fenotüübiga ja NUDT15 on kehva metabolismeerija fenotüübiga, tuleb ravida NUDT15 kehva metabolismeerija suuniste järgi).

TPMT: Tavapärane metabolismeerija

tolasamiid

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

tolterodiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

trimipramiin

B Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: kuivõrd tritsükliliste antidepressantide farmakokineetilised omadused on sarnased, on mõistlik kasutada amitriptüliini ja CYP2C19 annustamise suunistel muude tritsükliliste ühendite, sh trimipramiini korral. Selle geenotüübiga võib trimipramiini ekspositsioon olla vähenenud. Tuleks vältida selle ravimi kasutamist. Tuleb kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliseeri CYP2C19 (alternatiivsed tritsüklilised antidepressandid (TCAD): nortriptüliin ja desipramiin). Kui kasutamine on põhjendatud, kohandada annust ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimise abil. See soovitus kehtib suuremate esialgsete annuste korral haigusseisundite, nagu depressioon, raviks (ja mitte nt neuropatoloogilise valu raviks; siiski tuleks patsiendil hoolikalt jälgida ravivastuse tekkimist).

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metabolismeerija

tselekoksiib

B Selle geenotüübiga võib tselekoksiibi ekspositsioon olla suurenenud, mistõttu võib olla kergelt suurenenud ka ravimi kõrvaltoimete tekkerisk. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: alustada ravi soovitatava algannusega. Kasutada ravimi omaduste kokkuvõttes toodud väikseimat efektiivset annust kõige lühema aja jooksul kooskõlas patsiendi individuaalsete ravieesmärkidega. Keskmise metabolismeerija geenotüübiga individidel võib olla tavapärasest suurem kõrvaltoimete tekkerisk, seda eriti isikutel, kellel on muud ravimi kliirensit mõjutavad tegurid, nagu maksakahjustus või kõrgem iga.

CYP2C9: Tavapärasest aeglasem metabolismeerija

tsivimeliin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

tsisplatiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

TPMT: Tavapärane metaboliseerija

umekliidiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

valbenasiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Mõnel patsiendil, keda ravitakse valbenasiiniga ja kes saab samal ajal tugevat CYP2D6 inhibiitorit, võib tekkida kliiniliselt oluline QT-intervalli pikenedamine.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

venlafaksiin

tsiprofloksatsiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Ravimi kasutamine tuleb kohe lõpetada, kui ilmnevad uriini tumenemine või äkiline hemoglobiinisisalduse või erütrotsüütide arvu vähenemine.

G6PD: G6PD puudulikkust ei tuvastatud

tsitalopraam

C Selle genotüübiga võib tsitalopraami ekspositsioon väheneda, mis võib põhjustada ebapiisavat efektiivsust. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliseeri peamiselt CYP2C19.

CYP2C19: Kiire metaboliseerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus. Selle genotüübiga patsientidel tekib tõenäolisemalt ravivastus antidepressantidele võrreldes muude genotüüpidega.

GRIK4: Tugeva vastureaktsiooniga

upadatsitiniib

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärane metaboliseerija

varfariin

C Varfariini manustamisele võib olla kasulik annustamise algoritmi kasutamine, mis muu hulgas sisaldab ka genotüübi andmeid. Algoritmi kasutamiseks kontrollida patsiendi genotüübi üksikasjalikke andmeid geenitesti aruandest. Soovitused mitte-Aafrika päritolu patsientidele. Hinnangulise annuse arvutamiseks võib kasutada veebilehel www.warfarindosing.org kättesaadavat algoritmi ning CYP2C9-, CYP4F2- ja VKORC1-genotüüpide andmeid. Kui patsiendil on CYP2C9*8- või *11-alleelide variandid (mida kalkulaator ei arvesta), tuleb vähendada arvatud annust 15...30%. Soovitused Aafrika päritolu patsientidele. Hinnangulise annuse arvutamiseks võib kasutada veebilehel www.warfarindosing.org kättesaadavat algoritmi ning CYP2C9- ja VKORC1-genotüüpide andmeid. Kui patsiendil on CYP2C9*8- või *11-alleelide variandid (mida kalkulaator ei arvesta), tuleb vähendada arvatud annust 15...30%. Kui patsiendil pole analüüsitud CYP2C9*5-, *6-, *8- või *11-alleele, manustada kliiniline annus. Samuti vähendada annust 10...25%, kui patsient on afroameerika päritolu ning neile on tehtud rs12777823-geenitest ja tuvastatud A-alleeli olemasolu. Soovitused lastele: kui patsient on Euroopa päritolu, kasutada annuse arvutamise rakendust (mis on kättesaadav veebilehel <http://www.warfarindoserevision.com>), mis võtab arvesse CYP2C9- ja VKORC1-genotüüpe. Muidu manustada kliiniline annus.

CYP2C9: Tavapärastest aeglasem metaboliseerija

C Varfariini manustamisele võib olla kasulik annustamise algoritmi kasutamine, mis muu hulgas sisaldab ka genotüübi andmeid. Algoritmi kasutamiseks kontrollida patsiendi genotüübi üksikasjalikke andmeid geenitesti aruandest. Soovitused mitte-Aafrika päritolu patsientidele. Hinnangulise annuse arvutamiseks võib kasutada veebilehel www.warfarindosing.org kättesaadavat algoritmi ning CYP2C9*2-, *3- ja VKORC1-genotüüpide andmeid. Kui patsiendil on CYP2C9*5-, *6-, *8- või *11-alleelide variandid, vähendada arvatud annust 15...30%. Kui patsiendil on CYP4F2-geeni T-alleeli rs2108622 variant, suurendada arvatud annust 5...10%. Soovitused Aafrika päritolu patsientidele. Hinnangulise annuse arvutamiseks võib kasutada veebilehel www.warfarindosing.org kättesaadavat algoritmi ning CYP2C9*2-, *3- ja VKORC1-genotüüpide andmeid. Kui patsiendil on CYP2C9*5-, *6-, *8- või *11-alleelide variandid, vähendada arvatud annust 15...30%. Kui patsiendil pole analüüsitud CYP2C9*5-, *6-, *8- või *11-alleele, manustada kliiniline annus. Samuti vähendada annust 10...25%, kui patsient on afroameerika päritolu ning neile on tehtud rs12777823-geenitest ja tuvastatud A-alleeli olemasolu. Soovitused lastele: kui patsient on Euroopa päritolu, kasutada annuse arvutamise rakendust (mis on kättesaadav veebilehel <http://www.warfarindoserevision.com>), mis võtab arvesse CYP2C9- ja VKORC1-genotüüpe. Muidu manustada kliiniline annus.

VKORC1: Tavapärane geeniproducti funktsioon

B Varfariini manustamisele võib olla kasulik annustamise algoritmi kasutamine, mis muu hulgas sisaldab ka genotüübi andmeid. Vt eraldi soovitusi CYP2C9- ja VKORC1-geenide ning CYP2C rs12777823 variandi korral. Selle CYP4F2-genotüübiga tuleb suurendada arvatud annust 5...10%.

CYP4F2: Vähenenud geeniproducti funktsioon

A Varfariini manustamisele võib olla kasulik annustamise algoritmi kasutamine, mis muu hulgas sisaldab ka genotüübi andmeid. Vt eraldi soovitusi geenide CYP2C9, VKORC1 ja CYP4F2 korral. Selle CYP2C rs12777823-genotüübiga ei ole vajalik varfariini annust edaspidi muuta.

CYP2C rs12777823: Tavapärane varfariini annus

vinkristiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

vorikonasool

C Selle genotüübiga võib vorikonasooli ekspositsioon väheneda ja tõenäosus saavutada terapeutiline ravimi kontsentratsioon standardse annusega on tagasihoidlik. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: täiskasvanud patsiendid Valida vorikonasooli asemel esmaseks raviks alternatiivne ühend, mis ei sõltu CYP2C19 metabolismist. Sellised ühendid on muu hulgas isavukonasool, liposoomvormis amfoteritsiin B ja posakonasool. Soovitused lastele Alustada ravi soovitatava standardse ravi juhtumi annusega. Kui kasutamine on põhjendatud, kohandada annust ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimise abil.

CYP2C19: Kiire metabolismeerija

zuklopentiksool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

östriool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

B Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis. Selle genotüübiga võib vinkristiini metabolism olla vähenenud, mistõttu on ravimist tingitud neurotoksilisuse tekkerisk suurenenud. Kuid selle teaduspõhisus on vastuoluline.

CYP3A5: Aeglane metabolismeerija

vortiooksetiin

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

CYP2D6: Tavapärase metabolismeerija

östradiool

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F2 (prothrombin): Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

A Etiketil märgitud soovitatav annus ja manustamisviis.

F5: Venosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

Ravimi ohutus ja efektiivsus (ABCB1)

ABCB1-geen kodeerib P-glükoproteiini (P-gp), mis on oluline rakumembraani transporter. P-gp toimib mitmes elundisüsteemis kaitsetegurina (sh maos, sapiteedes ja hematoentsefaalbarjääris), kus see pärsib ühendite sisenemist, mistõttu mõjutab see ravimite kontsentratsioone. P-gp aktiivsust mõjutavad märgatavalt ravimid, mis seda inhibeerivad (nt atorvastatiin, kinidiin) või indutseerivad (nt rifampiin, karbamasepiin). Geenil on mitu teadaolevat sagedasti esinevat varianti, kuid nende geenivariantide mõju ravimisisaldustele ja ravivastustele on erinevates uuringutes vastuolulised. Muud P-gp aktiivsust mõjutavad ravimid tunduvad olevat olulisemad P-gp-ga seotud ravivastuste tekkimise tegurid.



Võimalik kõrge P-GP ekspressioon (homosügootne)
var/var

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (ABCG2)

ABCG2-geen kodeerib raku membraani valku, mis viib mitmeid molekule, sh ravimid, üle membraani laiali. ABCG2 transpordib osaliselt samu ravimeid, mida P-glükoproteiingi. Farmakogeneetika seisukohast on kahe paremini iseloomustatud alleeli variandi esinemissagedus eurooplastel ligikaudu 6...12%. Geeni erinevad variandid mõjutavad nt rosuvastatiini, atorvastatiini ja allopurinooli farmakokineetikat.



Tavapärase geeniproducti funktsioon
WT/WT

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (ALDH2)

Mitokondriaalne aldehüüdi dehüdrogenaas on ensüüm, mis oksüdeerib aldehüüde vastavateks karboksüülhapeteks. Ensüümi talitlus võib olla pärsitud tänu geenivariantidele, mis avalduvad nt alkoholi tarbimise järgsete mürgistuse sümptomitena, mis tekivad atseetaldehüüdi metaboliitide akumulatsioonil. Enamikul eurooplastel on kaks peamist isoensüümi tüüpi, samas kui 50%-l kagu-aasialastest on üks tavapärase ALDH2-geeni koopia ja teine koopia, mis kodeerib inaktiivset mitokondriaalset isoensüümi. Ensüümi ebapiisava aktiivsuse tõttu võib väheneda ka glütserüültrinitraadi efektiivsus.



Tavapärase geeniproducti funktsioon
*1/*1

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (BCHE)

Butüürüülkoliinesteraas (BCHE) ehk plasma koliinesteraas või pseudokoliinesteraas on mittespetsiifiline koliinesteraasi ensüüm, mis sarnaneb suuresti asetüülkoliinesteraasile. BCHE-geenis on tuvastatud üle 60 üksiknukleotiidse polümorfismi (SNPd). Butüürüülkoliinesteraasi puudulikkus on kliiniliselt oluline ainult homosügootse vormina, mis esineb ligikaudu ühel patsiendil 2500-st. Pseudokoliinesteraasi puudulikkus tingib üksikute kliiniliselt oluliste ühendite aeglustunud metabolismi, sh suksinüülkoliin, mivakuurium ja kokaiin. Nendest ühenditest on kliiniliselt kõige tähtsam depolariseeriv neuromuskulaarne blokaator, suksinüülkoliin (süksametoonium), mille ensüüm BCHE hüdrolyüsib inaktiivseteks metaboliitideks. Ensüümi BCHE aktiivsust pärssivad geenivariandid võib jagada kahte rühma. Muud variandid mõjutavad kas ensüümi substraadi afiinsust või ensüümi kogust ilma substraadi afiinsust mõjutamata. Mõlemat tüüpi variandid suurendavad patsiendi prolungeeritud apnoe tekkeriski suksinüülkoliini kasutamisel, kusjuures apnoe kestus on variantide tüübist ja arvust.



Tavapärase geeniproducti funktsioon
WT/WT

Analüüsiiti kokku 3 3-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CACNA1S)

CACNA1S-geen kodeerib dihidropüridiini reptseptori alfa1 S alaühikut, mida ekspresseeritakse lihasrakkude sarkoplasmaatilise retiikulumi membraanil. See aktiveerib RYR1 kaltsiumi kanalit kontraheeruvates monotsüütides membraani depolariseerimise ajal. CACNA1S-geenivariandid soodustavad pahaloomulise hüpertermia tekkimist, mis võib olla eluohtlik seisund ja mida põhjustavad halogeenitud lenduvad anesteetikumid (nt sevofluraan, enfluraan, halotaan) ja depolariseeriv müorelaksant suksametonium (või suksinüülkoliin). Pahaloomulise hüpertermia sümptomid on muu hulgas nt lihasjäikus, mälumislhaste spasm, tahhükardia, arütmia, atsidoos ja hüpertermia. Selliste anesteesia ühendite kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on teadaolevad konkreetset geenivariandid. Pahaloomulist hüpertermiat soodustavate geneetiliste variantide esinemissagedus on ligikaudu 1/2000...1/3000 ja seisund tekib 1/10 000...1/250 000 anesteesiast. Peale selle soodustavad ka RYR1-geeni variandid pahaloomulise hüpertermia tekkimist.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP1A2)

CYP1A2 on maksaensüüm, mis osaleb mitme ravimi, kofeiini ja kantserogeenide lähteühendite metabolismis. Ensüümi ekspressiooni soodustavad suitsetamine, konkreetset ravimid ja muud tegurid. CYP1A2 teatava geneetilise varieeruvuse tõttu võib selle ensüümi metaboliseerimise kiirus või indutseeritavus olla indiviiditi erinev. See mõjutab kindlate ravimite efektiivsust. Siiski mõjutavad ensüümi aktiivsust tõenäoliselt rohkem keskkonnategurid ja kokkupuude ravimitega.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP2B6)

CYP2B6 on maksaensüüm, mis osaleb HIV-i, vähiravimite ja bupropiooni metabolismis. Teatav geneetiline varieeruvus on tuvastatud seoses ensüümi aktiivsusega, kuid puudub ühtne ja laiaulatuslik teaduslik tõestusmaterjal, mis seostaks seda varieeruvust ravimi metabolismiga. Kõige kindlam tõestusmaterjal on leitud konkreetsete HIV-ravimitega.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP2C rs12777823)

CYP2C rs12777823 G>A geneetilist varianti seostatakse varfariini väiksemate annustega afroameerika populatsioonis (ligikaudu 10...25% väiksemad annused võrreldes nendega, kellel see variant puudub). See geenivariant asub 10. kromosoomil CYP2C-geeniklastris.



Ebakindel vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale

WT/WT

Analüüsiiti kokku 2 2-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Tavapärane ainevahetus

*1/*1

Analüüsiiti kokku 4 4-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Tavapärane metaboliseerija

*1/*1

Analüüsiiti kokku 5 5-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Tavapärane varfariini annus

G/G

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP2C19)

CYP2C19 on maksaensüüm, mis osaleb mitme ravimi metabolismis. See ensüüm metaboliseerib muu hulgas psühhotroopseid ravimeid ja prootonpumba inhibiitoreid (maohappe blokaatoreid), kuid kõige olulisemad ravimid, mida see ensüüm metaboliseerib, on vere trombotsüütide agregatsiooni vastased ravimid, mis ennetavad arterite ummistusi (klopidogreel, tikagreloor, prasugreel). CYP2C19 geneetilise varieeruvuse tõttu võib selle ensüümi metaboliseerimise kiirus olla indiviiditi keskmisest kiirem või aeglasem. See omakorda kas suurendab või vähendab erinevate ravimite efektiivsust. Genotüüpide esinemissagedus erinevates populatsioonides on ebn etnilisest kuuluvusest ja CYP2C19-genotüüpide esinemissagedus jääb vahemikku paarist protsendist kuni poole populatsioonini.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP2C8)

CYP2C8 on maksaensüüm, mis osaleb mitme ravimi metabolismis. See ensüüm metaboliseerib muu hulgas ravimeid, nagu antidiabeetikumid, statiinid, valuvaigistid ja vähiravimid. CYP2C8 geneetilise varieeruvuse tõttu võib selle ensüümi metaboliseerimise kiirus olla indiviiditi keskmisest kiirem või aeglasem. See omakorda kas suurendab või vähendab erinevate ravimite efektiivsust. Konkreetsete genotüüpide mõju metabolismile on ebn substraadist, mis tähendab, et sama genotüüp võib tingida vastupidist mõju erinevate ravimite metaboliseerimise kiirusele. Genotüüpide esinemissagedus erinevates populatsioonides on ebn etnilisest kuuluvusest ja CYP2C8-genotüüpide esinemissagedus jääb vahemikku alla ühe protsendi kuni mitmekümne protsendini.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP2C9)

CYP2C9 on maksaensüüm, mis osaleb mitme ravimi metabolismis, sh varfariin, fenütoiin ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid). CYP2C9 geneetilise varieeruvuse tõttu võib selle ensüümi metaboliseerimise kiirus olla indiviiditi keskmisest aeglasem. See omakorda suurendab kindlate ravimite efektiivsust ja võib suurendada kõrvaltoimete tekkeriski. Geeni CYP2C9 kõige sagedamini esinevad ja kõige olulisema funktsiooniga alleelid on *2 ja *3. Neid alleele on seostatud vähenenud ensüümi aktiivsuse ja aeglasema metabolismiga, mistõttu tuleb kindlate ravimite annuseid vähendada. Euroopide populatsiooni väliselt esinevad sagedasti ka alleelid *5, *6, *8 ja *11, mis omakorda mõjutavad märgatavalt ensüümi aktiivsust.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP2D6)

CYP2D6 on maksaensüüm, mis osaleb paljude ravimite metabolismis. Need ravimid on muu hulgas erinevad antidepressandid ja valuvaigistid. CYP2D6 geneetilise varieeruvuse tõttu võib selle ensüümi metaboliseerimise kiirus olla indiviiditi keskmisest kiirem või aeglasem. See kas suurendab või vähendab erinevate ravimite efektiivsust, mistõttu tuleb annuseid indiviiditi kohandada.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP3A4)

CYP3A4 on maksaensüüm, mis osaleb rohkemate ravimite metabolismis kui ükski teine inimene ensüüm. Mitmed ravimid inhibeerivad selle ensüümi aktiivsust või suurendavad ensüümi ekspressiooni. CYP3A4 teatava geneetilise varieeruvuse tõttu võib selle ensüümi metaboliseerimise kiirus olla indiviiditi erinev. See kas suurendab või vähendab kindlate ravimite efektiivsust. Ensüümil CYP3A4 ja sellega lähedalt seotud CYP3A5-l on mõned ühised substraadid. Nende ensüümide kombineeritud metabolism võib määrata konkreetsete ravimite metaboliseerimise kiiruse paremini kui ainult CYP3A4 üksinda.



Kiire metaboliseerija

*1/*17

Analüüsi kokku 5 5-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Tavapärane ainevahetus

*1/*1

Analüüsi kokku 3 3-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

Aktiivsuse skoor: **1.5**

*1/*2

Analüüsi kokku 6 6-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Tavapärane metaboliseerija

Aktiivsuse skoor: **2**

*1/*2

Analüüsi kokku 21 21-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Teadmata kliinilise tähtsusega genotüüp

*1/*1B

Analüüsi kokku 2 2-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP3A5)

CYP3A5 on maksaensüüm, mis osaleb paljude ravimite metabolismis. Nendest ravimetest kõige olulisem on takroliimus. CYP3A5 geneetilise varieeruvuse tõttu erineb ensüümi metabolismi kiirus. Enamik euroopiidsete populatsioonide esindajatest on kehvad CYP3A5 metaboliseerijad. Seetõttu on indiviiditi kindlate ravimite vajalikud annused erinevad.



Aeglane metaboliseerija

*3/*3

Analüüsiiti kokku 4 4-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (CYP4F2)

CYP4F2-genotüübi põhjal saab inimesed jagada erinevatesse kategooriatesse. Genotüübi andmed võivad olla kasulikud varfariini annuse prognoosimisel.



Vähenenud geeniproducti funktsioon

*1/*3

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (DPYD)

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaas (DPD) on peamine fluoropürimidiinide katabolismis osalev ensüüm. Fluoropürimidiini kasutatakse erinevat tüüpi vähkkasvajate kemoterapeutikumidena. DPYD (geen, mis kodeerib DPD-d) geneetilise varieeruvuse tõttu erineb ensüümi metabolismi kiirus indiviiditi. DPD-puudulikkusega patsientidel on suurem fluoropürimidiinidest tingitud kõrvaltoimete tekkerisk.



Tavapärane metaboliseerija

Aktiivsuse skoor: 2

WT/WT

Analüüsiiti kokku 4 4-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Vere hüübimisfaktor II (F2, protrombiin)

Venoosse trombemboolia tekkimist määravad nii pärilikud kui ka omandatud riskitegurid. Dominantselt päriliku tromboosi soodumuse peamised põhjused on punktmutatsioonid kahes vere hüübimisfaktori geenis: V faktor (FV) ja II faktor (protrombiin, FII). Tromboosi eelsoodumust põhjustab kõige sagedamini geenirike FV-geenis, mille järel sageduselt teisena on protrombiini geeni mutatsioon. Trombiini prekursor protrombiin on hüübimise kaskaadis osalev oluline ensüüm. Trombiin muudab lahustuva fibrinogeeni fibriniks, mis moodustab hüübe. Samuti aktiveerib see ensüüm trombotsüüdid. Protrombiini geeni punktmutatsioon põhjustab protrombiini plasmasisalduse suurenemist, mistõttu suureneb tromboosi soodumus. Selline mutatsioon esineb märgatavalt sagedamini venoosse trombembooliaga patsientidel võrreldes tavapopulatsiooniga. Protrombiini geenimutatsiooni tüüp koos mõne muu trombemboolia eelsoodumuse teguriga suurendavad patsiendi tromboosi tekkeriski.



Venoosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

WT/WT

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Vere hüübimisfaktor V (F5 Leiden)

Venoosse trombemboolia tekkimist määravad nii pärilikud kui ka omandatud riskitegurid. Dominantselt päriliku tromboosi soodumuse peamised põhjused on punktmutatsioonid kahes vere hüübimisfaktori geenis: V faktor (FV) ja II faktor (protrombiin, FII). FV-geeni nn Leideni mutatsioon põhjustab aktiveeritud C-valgu resistentsust (APCR), mis tähendab, et C-valk ei suuda lagundada aktiveeritud V-hüübimisfaktorit. See mutatsioon esineb kümme korda sagedamini võrreldes mis tahes muu teadaoleva päriliku hüübimist soodustava teguriga. Olenevalt katse valimist esineb APCR-i vahemikus 21...60% venoosse trombembooliaga patsientidest ja ainult vahemikus 3...7% kontrollrühma patsientidest. Veenitromboosi tekkeriski suurendavad muu hulgas klassikalised riskitegurid nagu operatsioon, luumurd, raskekujuline infektsioon, suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine, rasedus ja sünnitus.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (G6PD)

Glükoos-6-fosfaadi hedüdrogenaasi (G6PD) puudulikkus on pärilik ensüümi häire, mis tingib hemolüütilise aneemia tekkimise, kas püsivalt või kokkupuutel konkreetse teguriga (konkreetsed ravimid, toidained või infektsioonid). Ensüümi toodetud põhiühend kaitseb erütrotsüüte oksüdatiivse stressi eest ning selle ensüümi olulisus ilmneb juhul, kui punased verelibled satuvad ebatavaliselt tugeva oksüdatsiooni tingimustesse. Oksüdatsiooni intensiivistumisel erütrotsüüdid lõhustatakse, s.t toimub hemolüüs. Mõnel patsiendil ei toodeta seda ensüümi piisavalt ja teistel patsientidel ei ole ensüüm piisavalt aktiivne. Seda retsessiivselt päritavat haigust kodeeriv geen asub X-kromosoomil, mistõttu avaldub haigusseisund peamiselt meestel või poistel ja naised on tavapäraselt asümptomaatilised. G6PD puudulikkus on kõige sagedamini esinev inimeste ensüümi häire, mida leidub üle 400 miljonil inimesel üle maailma. Leitud on üle 400 G6PD ensüümi variandi. Raskekujuline G6PD puudulikkus on väljendunud Vahemeremaades, Lähis-Idas ja Aasias ning kergemad vormid on Aafrikas. Euroopa päritolu populatsioonides on puudulikkus harva esinev. Isegi kui geenianalüüsiga ei tuvastata G6DP puudulikkust, võib patsiendil siiski olla G6PD puudulikkus, mis on tingitud geenitestist välja jäänud geenivariantidest. Seetõttu saab G6PD aktiivsust kinnitada ainult fenotüübi analüüsiga (s.t mõõta ensüümi aktiivsust) tavapärase genotüübiga patsientidel.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (GRIK4)

GRIK4-geen kodeerib kainaadi retseptorit, mis on glutamaadi retseptori alatüüp. Retseptor osaleb glutamaatergilises signaalirajas. Glutamaat on kesk-närvisüsteemi peamine eksitatorne neuromediaator. Antidepressantravi tulemus on osaline glutamaadi tasakaalu hälbe korrigeerimine. GRIK4-geeni üksiknukleotiidsed polümorfismidest seostatud antidepressantravi toime vähenemisega.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (IFNL3)

IFNL3- ja IL28B-geenid kodeerivad interferoon lambda 3, mis on immuunreaktsioonides osalev valk, mida aktiveerivad nt viirusinfektsioonid. Sellel geenil ja seda ümbritseval geneetilisel materjalil on sagedasti esinevad variandid. Need on parimad C-hepatiidi viiruse (HCV) vastase ravi efektiivsuse prognostilised markerid, kui ravitakse ainult peginterferoon alfa (PEG-INF alfa) ja ribaviiniga või nende kombinatsioonravina koos proteaasi inhibiitoritega. Need kombineeritud ravikuurid kestavad mitu kuud, mille kestel tekib palju kõrvaltoimeid. Seega tuleb enne ravi alustamist kaaluda ravi ebaõnnestumise võimalust ja teisi patsiendiga seotud tegureid, mis võivad ravitulemusi muuta. Ravitulemused olenevad ka HCV-genotüübist endast, kusjuures IFNL3 geneetilise varieerumisega seotud ravimi soovitusel kehtivad eriti viiruse I tüüpi genotüübi kohta.

NORMAL

RISK

HIGHRISK

Venoosse trombemboolia suurenenud tekkerisk puudub

WT/WT

Analüüsiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

NORMAL

DEFICIENT

VARIABLE

G6PD puudulikkust ei tuvastatud

B/B

Analüüsiti kokku 7 7-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

TT

CT

CC

Tugeva vastureaktsiooniga

C/C

Analüüsiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

FAVOURABLE

UNFAVOURABLE

Soodsa vastusega genotüüp

WT/WT

Analüüsiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (MTHFR)

MTHFR-geen kodeerib metüleentetrahydrofolaadi reduktaasi ensüümi, mis on tähtis folaadi metabolismi osa. Ensüüm mõjutab metüülimist ja DNA sünteesi radasid, redutseerides 5,10-metüleentetrahydrofolaadi (MTHF) 5-metüültetrahydrofolaadiks. 5-MTHF on reaktsiooni substraat, mille käigus muudetakse homotsüsteiin metioniiniks, mida omakorda kasutatakse metüülimisreaktsioonides. 5,10-MTHF ensüümi kasutatakse de novo puriini sünteesiks. Selle geeni korral on leitud mitu sagedasti esinevat geenivarianti. Kindlad geenivariandid vähendavad ensüümi MTHFR aktiivsust, mis võib mõjutada DNA sünteesi radadele toimivate nt reumavastaste ja antineoplastiliste ravimite, nagu metotreksaat, ravitulemust või kõrvaltoimete tekkimist. MTHFR-geenivariante on seostatud südame-veresoonkonna haiguste, Alzheimeri tõve, neuraaltoru häirete ja vähi tekkeriskiga, kuid selle teaduslik tõestus ja tulemuste korratavus on senini kesine.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (NAT2)

Arüülamiin-N-atsetüültransferaas 2 (NAT2) on ensüüm, mis atsetüülib ja kõrvaldab selle käigus tihti mitmete võõrühendite toksilisuse. Osaliselt see ensüüm aktiveerib ja toodab kindlaid kantserogeene, mistõttu võib ensüümi aktiivsust seostada vähi tekkeriskiga (nt eesnäärme ja kolorektaalvähi korral). Tõendid selleks on aga vastuolulised. NAT2 ekspresseeritakse peamiselt maksas ja sooltes. Leitud on mitu erinevat NAT2-geeni varianti, mille toime ensüümi atsetüülimise aktiivsusele on varieeruv. NAT2-geeni variandid mõjutavad kindlate ravimite (nt isoniasiid ja hüdralasiin) atsetüülimist ja selle järgnevat eritamist. Patsientidel, kellel on NAT2 atsetüülimist aeglustavad geeni variandid, võib olla vajalik annuse muutmine.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (NFIB)

NFIB-geen kodeerib mitmes koes ekspresseeritavat transkriptsioonifaktorit. Geen asub 9. kromosoomi lühikeses õlas. Selles piirkonnas asuvad koopiaarvu variandid põhjustavad MACID-sündroomi tekkimist (makrotsefaalia ja intellektuaalse arengu häired). NFIB-geeni siseseid variante on seostatud klosapiini metabolismiga. Indiviididel, kellel on rs28379954-C variant, oli klosapiini sisaldus tõenäolisemalt alla 300 nmol/l võrreldes metsikut tüüpi alleeliga (12,0% vs. 6,2%). Variant vastutas klosapiini kontsentratsiooni 7,6% varieeruvuse eest. Variandi esinemissagedus on 4,8% eurooplaste populatsioonis (v.a Soome).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (NUDT15)

NUDT15-geen kodeerib nukleosiididifosfaasi ensüümi, mis muudab tiopuriini ravimi metaboliite vähem toksiliseks muutvaid metaboliite. R139C-geeni variant (rs116855232; c.415C>T) oli esimene, mida seostati suurenenud tiopuriini toksilisuse tekkimisega, mis omakorda suurendas tiopuriinist tingitud luuüdi puudulikkuse tekkeriski. Edaspidi on leitud NUDT15-geeni lisavariante, mis on tinginud ensüümi aktiivsuse vähenemise in vitro. Praegu ei ole piisavalt tõestusmaterjali muude variantide, välja arvatud R139C kohta, et teha ravisoovitusi. GnomAD andmete alusel esineb R139C-alleeli variant 0,7%-l eurooplastest ja 9%-l ida-aasialastest. Samuti mõjutab tiopuriini ravimi metabolismi TPMT-geen.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (SLCO1B1)

SLCO1B1-geeni kodeeritud valk OATP1B1 vahendab mitme ravimi maksas imendumist, sh plasmast sisalduvad statiinid. Geneetilistest varieeruvusest tingitud valgu vähenenud transportvõime põhjustab statiinide akumuleerumist plasmast ja suurendab müopaatia tekkeriski. Sellist riski on eriti seostatud simvastatiiniga. Võimalikke seoseid on leitud ka teiste statiinide ja lihastoksilisuse vahel ning väga oluline tegur on ka annuse suurus: mida suurem statiini annus, seda suurem on müopaatia tekkerisk. Selline varieerumine mõjutab ka teisi ravimeid, nagu metotreksaat.

NORMAL

DECREASED

Vähenenud geeniproducti funktsioon

WT/A1298C

Analüüsi kokku 2 2-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

SA

IA

RA

Aeglane atsetüülija

*5/*5

Analüüsi kokku 4 4-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

NORMAL

RAPID

ULTRARAPID

Tavapärane metaboliseerija

WT/WT

Analüüsi kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

NORMAL

INTERMEDIATE

POOR

UNKNOWN

Tavapärane metaboliseerija

*1/*1

Analüüsi kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

INCREASED

NORMAL

INTERMEDIATE

POOR

POSDECR

Tavapärane geeniproducti funktsioon

*1/*1B

Analüüsi kokku 2 2-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (TPMT)

Tiopuriini metüültransferaas (TPMT) on ensüüm, mis vastutab tiopuriini ravimite metabolismi eest (asatiopriin, merkaptopuriin ja tioguaaniin). Ligikaudu 0,3%-l patsientidest on kaasasündinud TPMT ensüümi väike aktiivsus, mis soodustab nende ravimite kõrvaltoimete tekkimist (müelosupressioon, pantsütopeeniat ja võimalikud teised pahaloomulised kasvaja). Kõrvaltoimete tekkimist saab ennetada patsiendi TPMT aktiivsuse alusel tiopuriini annuse kohandamisega. Ensüümi aktiivsust saab määrata geenialüüsi abil.



Tavapärane metaboliseerija

*1/*1

Analüüsiiti kokku 4 4-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (UGT1A1)

UGT1A1-geen kodeerib ensüümi UDP-glükuronosüültransferaasi 1-1, mis vastutab kindlate ravimite ja bilirubiini elimineerimise eest. Peale selle vastutab see ensüüm vähivastase ravimi irinotekaani/CPT-11 aktiivse metaboliidi glükuronidatsiooni ja seega ka selle ravimi elimineerimise eest. Irinotekaani kasutamine koos kehvaga UGT1A1 metabolismiga tingib hematoloogiliste või seedetrakti kõrvaltoimete tekkimist. Peale selle on kehvaga UGT1A1 metaboliseerija fenotüübiga seostatud ka hüperbilirubineemia tekkimist ravi ajal UGT1A1 inhibiitoritega, nagu atasanaviir. Kollatõve välja kujunemine võib tingida ravi enneaegse katkestamise konkreetse ravimiga.



Tavapärastest aeglasem metaboliseerija

*1/*28 or *37

Analüüsiiti kokku 2 2-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Ravimi ohutus ja efektiivsus (VKORC1)

Varfariini ravi ennetab tromboosihäireid. Mitmele muule tegurile lisaks on varfariini individuaalse annuse määramisel olulised ka geneetilised tegurid. Varfariini vajaliku annuse määramist mõjutavad ka hüübimisfaktorite aktiveerimise osaleva ensüümi VKORC1 (K-vitamiini epoksiidi reduktaasi kompleksi alaühik 1) erinevad pärilikud variandid. See teadmine (koos ensüümi CYP2C9 erinevate variantide teadvustamisega) võib abistada optimaalse varfariini annuse määramisel.



Tavapärane geeniproducti funktsioon

*1/*1

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

TOORANDMED

Geen	RS	Genotüüp
ABCB1	rs1045642	C/C
ABCG2	rs2231142	G/G
ALDH2	rs671	G/G
BCHE	rs1799807	T/T
BCHE	rs1803274	C/C
BCHE	rs28933390	C/C
CACNA1S	rs1800559	C/C
CACNA1S	rs772226819	G/G
CYP1A2	rs12720461	C/C
CYP1A2	rs2069514	G/G
CYP1A2	rs35694136	T/T
CYP1A2	rs762551	C/C
CYP2B6	rs2279343	A/A
CYP2B6	rs28399499	T/T
CYP2B6	rs34223104	T/T
CYP2B6	rs36060847	G/G
CYP2B6	rs3745274	G/G
CYP2C19	rs12248560	C/T
CYP2C19	rs28399504	A/A
CYP2C19	rs41291556	T/T
CYP2C19	rs4244285	G/G
CYP2C19	rs4986893	G/G
CYP2C8	rs10509681	T/T
CYP2C8	rs11572080	C/C
CYP2C8	rs11572103	T/T
CYP2C9	rs1057910	A/A
CYP2C9	rs1799853	C/T
CYP2C9	rs28371685	C/C
CYP2C9	rs28371686	C/C
CYP2C9	rs7900194	G/G
CYP2C9	rs9332131	A/A
CYP2C_rs12777823	rs12777823	G/G
CYP2D6	CNV	2
CYP2D6	rs1065852	G/G
CYP2D6	rs1135822	A/A
CYP2D6	rs1135840	C/G
CYP2D6	rs16947	G/A
CYP2D6	rs267608319	C/C
CYP2D6	rs28371706	G/G
CYP2D6	rs28371725	C/C
CYP2D6	rs35742686	T/T

CYP2D6	rs3892097	C/C
CYP2D6	rs5030655	A/A
CYP2D6	rs5030656	TCT/TCT
CYP2D6	rs5030865	C/C
CYP2D6	rs5030867	T/T
CYP2D6	rs59421388	C/C
CYP2D6	rs72549346	-/-
CYP2D6	rs72549347	G/G
CYP2D6	rs72549352	-/-
CYP2D6	rs72549356	-/-
CYP2D6	rs769258	C/C
CYP2D6	rs79292917	C/C
CYP3A4	rs2740574	T/C
CYP3A4	rs35599367	G/G
CYP3A5	rs10264272	C/C
CYP3A5	rs41303343	-/-
CYP3A5	rs55817950	G/G
CYP3A5	rs776746	C/C
CYP4F2	rs2108622	C/T
DPYD	rs3918290	C/C
DPYD	rs55886062	A/A
DPYD	rs56038477	C/C
DPYD	rs67376798	T/T
F2	rs1799963	G/G
F5	rs6025	C/C
G6PD	rs1050828	C/C
G6PD	rs1050829	T/T
G6PD	rs137852339	C/C
G6PD	rs5030868	G/G
G6PD	rs5030869	C/C
G6PD	rs72554665	C/C
G6PD	rs78478128	G/G
GRIK4	rs1954787	C/C
IFNL3	rs12979860	C/C
MTHFR	rs1801131	T/G
MTHFR	rs1801133	G/G
NAT2	rs1799930	G/G
NAT2	rs1799931	G/G
NAT2	rs1801279	G/G
NAT2	rs1801280	C/C
NFIB	rs28379954	T/T
NUDT15	rs116855232	C/C
SLCO1B1	rs2306283	A/G
SLCO1B1	rs4149056	T/T

TPMT	rs1142345	T/T
TPMT	rs1800460	C/C
TPMT	rs1800462	C/C
TPMT	rs1800584	C/C
UGT1A1	rs4148323	G/G
UGT1A1	rs887829	C/T
VKORC1	rs9923231	C/C