



# Φαρμακογενετική

Αντώνης Γούλας, Αναπλ. Καθηγητής  
Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας

# Ποικιλομορφία ανταπόκρισης στη φαρμακοθεραπεία

## Μη κληρονομήσιμη

Συμμόρφωση στην αγωγή  
Δοσολογία  
Αλληλεπιδράσεις  
Διαιτολόγιο  
Ηλικία  
Φύλο κλπ

## Κληρονομήσιμη

Γενετική ποικιλομορφία  
(5-50%)

# Φαρμακογενετική (Pharmacogenetics)

- Εξετάζει την κληρονομήσιμη ποικιλομορφία της ανταπόκρισης στη φαρμακοθεραπεία
- Στοχεύει στην ανακάλυψη βιοδεικτών (biomarkers) για
  - Την πρόβλεψη της ανταπόκρισης (αποτελεσματικότητα – τοξικότητα) του ασθενούς στη φαρμακοθεραπεία με βάση το γενετικό του προφίλ (prospective testing)
  - Τη διερεύνηση μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης (retrospective testing)
- Απώτερος στόχος: εξατομίκευση θεραπείας

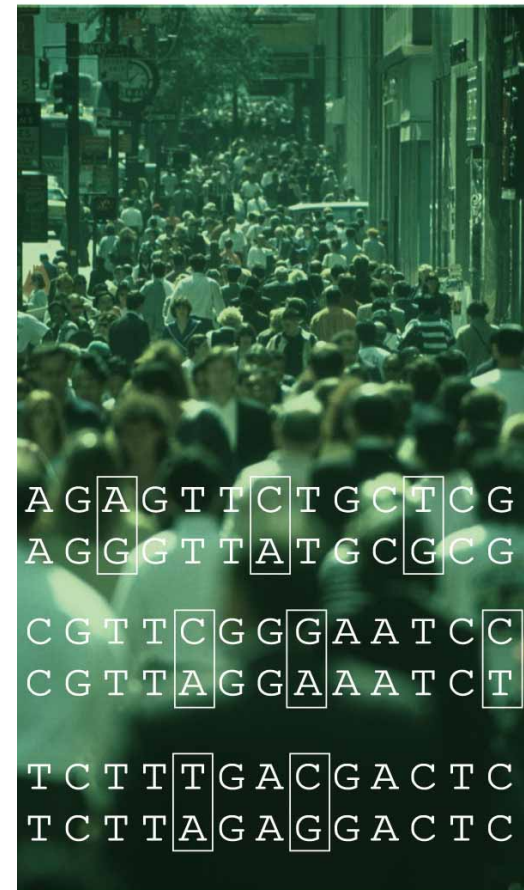
# Φαρμακογενετική- Φαρμακογονιδιωματική

- Οι όροι στις μέρες μας χρησιμοποιούνται συχνά εναλλάξ αν και δεν έχουν ακριβώς το ίδιο εννοιολογικό περιεχόμενο
- Ο όρος **Φαρμακογενετική** είναι παλαιότερος και συνδέεται περισσότερο με τη μελέτη της συσχέτισης ενός ή περιορισμένου αριθμού γονιδιακών πολυμορφισμών με την ανταπόκριση ενός πληθυσμού ασθενών στη φαρμακοθεραπεία, με τη βοήθεια «κλασικών» τεχνικών μοριακής γενετικής (π.χ. PCR, RFLP).

- Ο όρος **Φαρμακογονιδιωματική** είναι ένας νεολογισμός (όπως και άλλες «-ωμικές»), που προέκυψε μετά τη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και την ανάπτυξη εργαστηριακών και αναλυτικών τεχνικών μεγάλου αριθμού δεδομένων (high through put analysis), π.χ. Microarrays, DNA chips κλπ.
- συνδέεται και με μελέτες έκφρασης μεγάλου αριθμού γονιδίων σε συνδυασμό με τη επίδραση φαρμάκων σε πειραματικά μοντέλα (πειραματόζωα, κυτταρικές σειρές) → αλληλοεπικάλυψη με **“transcriptomics”, “toxigenomics”**.

# Γενετικοί πολυμορφισμοί

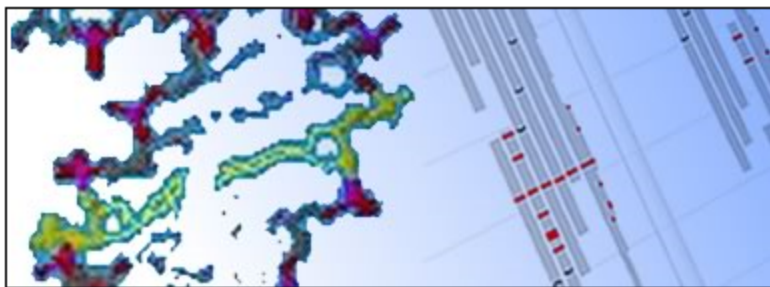
- Διαφορετικές παραλλαγές ενός γονιδίου σε ένα πληθυσμό
- Οφείλονται κυρίως στην ύπαρξη σημειακών μεταλλάξεων (SNPs) σε μια ή περισσότερες θέσεις του γονιδίου
- Λιγότερο συχνά, σε αστάθεια του αριθμού διαδοχικών επαναλήψεων βάσεων (VNTRs) σε διάφορα σημεία του γονιδιώματος



# SNPs

- Κοινοί (common)
  - Συχνότητα ελάσσονος αλληλομόρφου:  $> 0,05$
  - $\sim 7 \times 10^6$  στο ανθρώπινο γονιδίωμα
  - $\sim 1$  κάθε 500 bp, κατά μέσο όρο
- Πολυμορφικοί (polymorphic)
  - Συχνότητα ελάσσονος αλληλομόρφου  $\geq 0,01$
  - $\sim 11 \times 10^6$  στο ανθρώπινο γονιδίωμα
- Σπάνιοι (rare)
  - Συχνότητα ελάσσονος αλληλομόρφου  $\leq 0,01$
  - $> 100 \times 10^6$  στο ανθρώπινο γονιδίωμα
- <http://www.hapmap.org>

dbSNP    
[Limits](#) [Advanced](#)



## dbSNP

Database of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and multiple small-scale insertions/deletions, microsatellites, and non-polymorphic variants.

### Getting Started

- [Overview of dbSNP](#)
- [FAQ](#)
- [Factsheet](#)

### dbSNP News

- [Announcements](#)
- [Announcement Archive](#)

### Submit Data

- [Clinically Associated Human Variations](#)
- [All Other Variations](#)
- [Hold Until Published \(HUP\) Policies](#)

### NCBI Related Resources

- [Variation Portal](#)
- [Variation Tools](#)

### Access Data

- [Important Refs](#)
- [Web Search](#)
- [Batch Query](#)
- [FTP Download](#)

### External Resources

- [1000 Genome](#)
- [HapMap](#)
- [OMIM](#)



# Λειτουργικοί (functional) πολυμορφισμοί

- Επηρεάζουν την ακεραιότητα του πρωτεϊνικού προϊόντος του γονιδίου
  - Μη συνώνυμες μεταλλάξεις στη κωδικοποιούσα περιοχή (εξώνια) του γονιδίου
  - Μεταλλάξεις που οδηγούν σε εναλλακτικό splicing του RNA του γονιδίου
- ή προκαλούν ποσοτική μεταβολή της έκφρασης του γονιδίου
  - Μεταλλάξεις σε ρυθμιστικά στοιχεία του γονιδίου (προαγωγείς, ενισχυτές, 3' UTRs)

# Πολυμορφισμοί που επηρεάζουν την ακεραιότητα

## Protein coding region SNPs

### A. Reference DNA sequence

...acc agc ttc	<b>c</b> ga ggg ttg acc...	<b>DNA sequence</b>
... T S F	<b>R</b> G L T ...	<b>Protein sequence</b>

### B. Noncoding SNP

...acc agc ttc	<b>C</b> ↓ <b>a</b> ga ggg ttg acc...
... T S F	<b>R</b> G L T ...

### C. Coding SNP (cSNP)

...acc agc ttc	<b>C</b> ↓ <b>g</b> ga ggg ttg acc...
... T S F	<b>G</b> G L T ...

### D. Premature stop codon

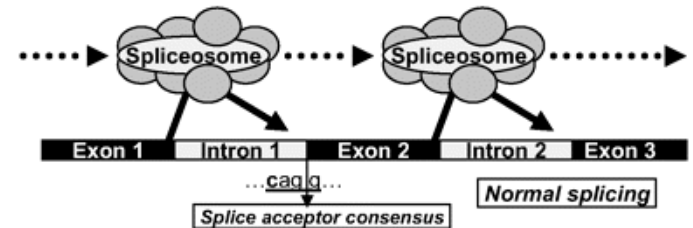
...acc agc ttc	<b>C</b> ↓ <b>t</b> ga ggg ttg acc...
... T S F	<b>X</b> - - ...
	<b>Stop</b>

### E. Deletion with frame shift

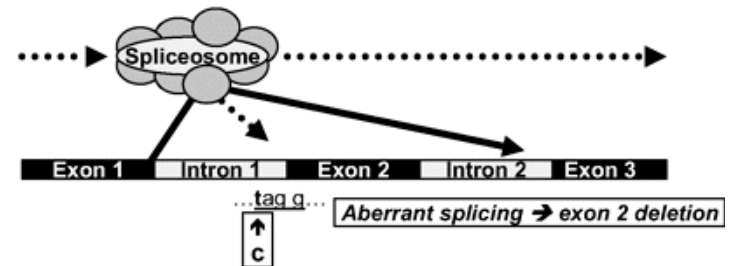
...acc agc ttc	<b>C</b> ↑ <b>-</b> ga ggg ttg acc...
... T S F	<b>E</b> <b>G</b> <b>X</b> - ...
	<b>Stop</b>

## Intron/splicing SNPs

### A. Reference 1° mRNA transcript



### B. Variant 1° mRNA transcript



Μη συνώνυμα SNPs

# Πολυμορφισμοί που επηρεάζουν την έκφραση

## Promoter/5'-regulatory SNPs

### A. Reference promoter sequence

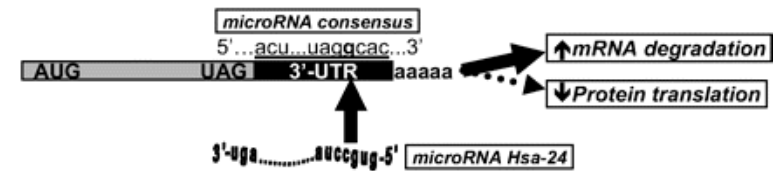


### B. Variant promoter sequence

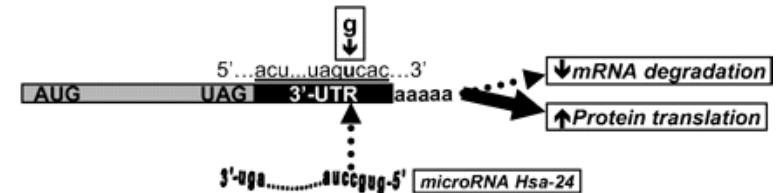


## 3'-regulatory SNPs

### A. Reference mRNA sequence



### B. Variant mRNA sequence



Κάποιοι μη συνώνυμοι πολυμορφισμοί μπορεί να επηρεάζουν την έκφραση ενός γονιδίου μέσω άλλων, όχι καλά χαρακτηρισμένων διεργασιών, όπως η κίνηση του mRNA μέσα στο ριβοσωμάτιο, η αλληλεπίδραση με χρωμοσωμικές πρωτεΐνες ή η αλληλεπίδραση με κάποιο ρυθμιστικό RNA

# Τεχνικές ανίχνευσης των πολυμορφισμών

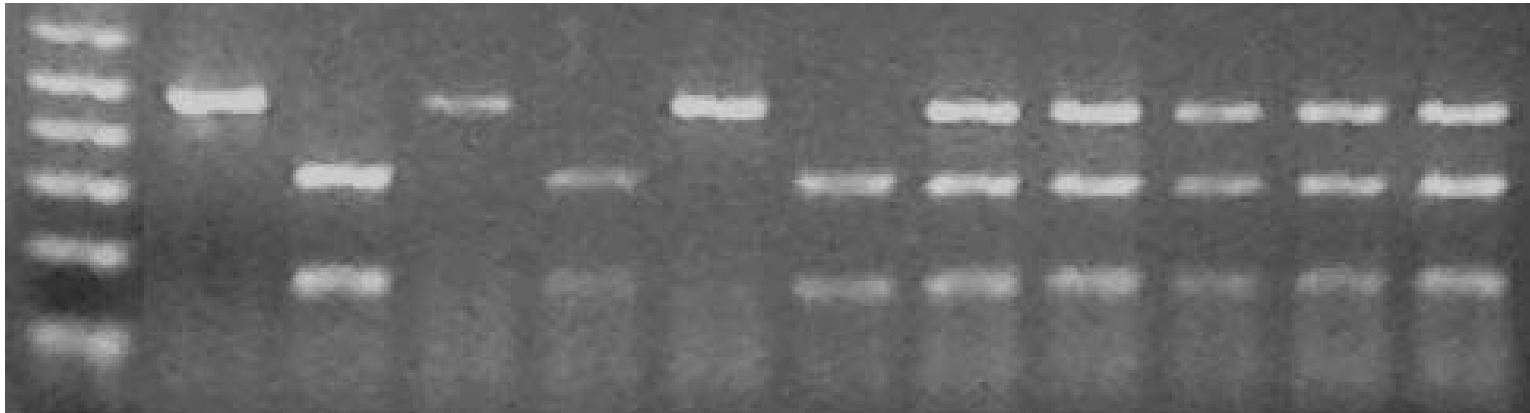
- Προσδιορισμός ακολουθίας DNA
- Συμβατική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και
  - ανάλυση πολυμορφισμού μήκους θραύσματος περιορισμού (RFLP) ή
  - ανάλυση πολυμορφισμού διαμόρφωσης μονόκλωνου DNA (SSCP)
- **Real time PCR**
- Μικροσυστοιχίες DNA

# PCR - RFLP

- Πολυμορφισμός *CETP* *Taq* *IB*
  - Ενίσχυση του DNA με PCR
  - Πέψη με ένζυμο περιορισμού (*Taq*I)

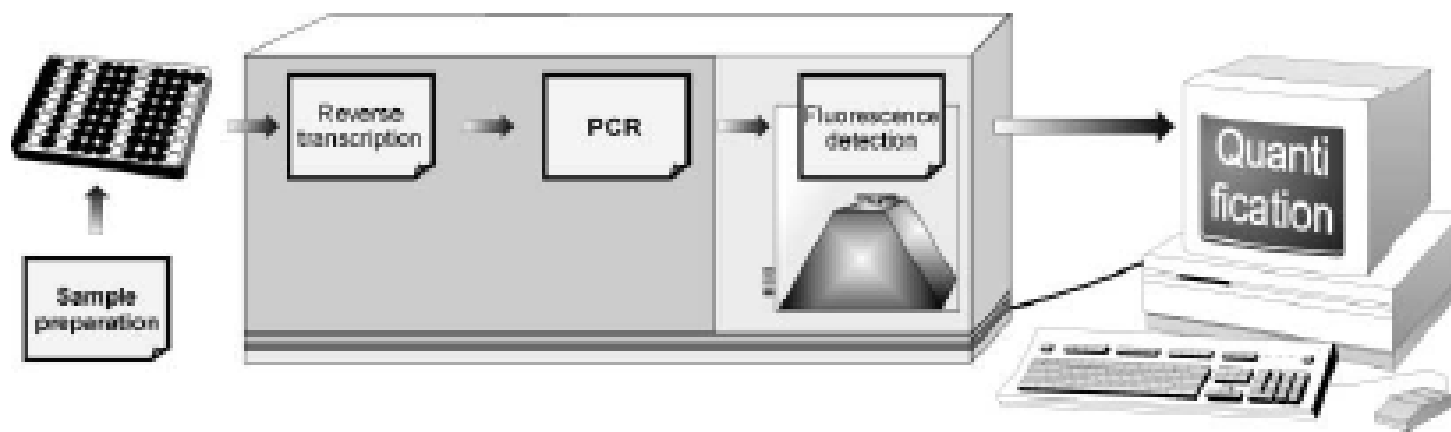
B2B2 BIBI

BIB2



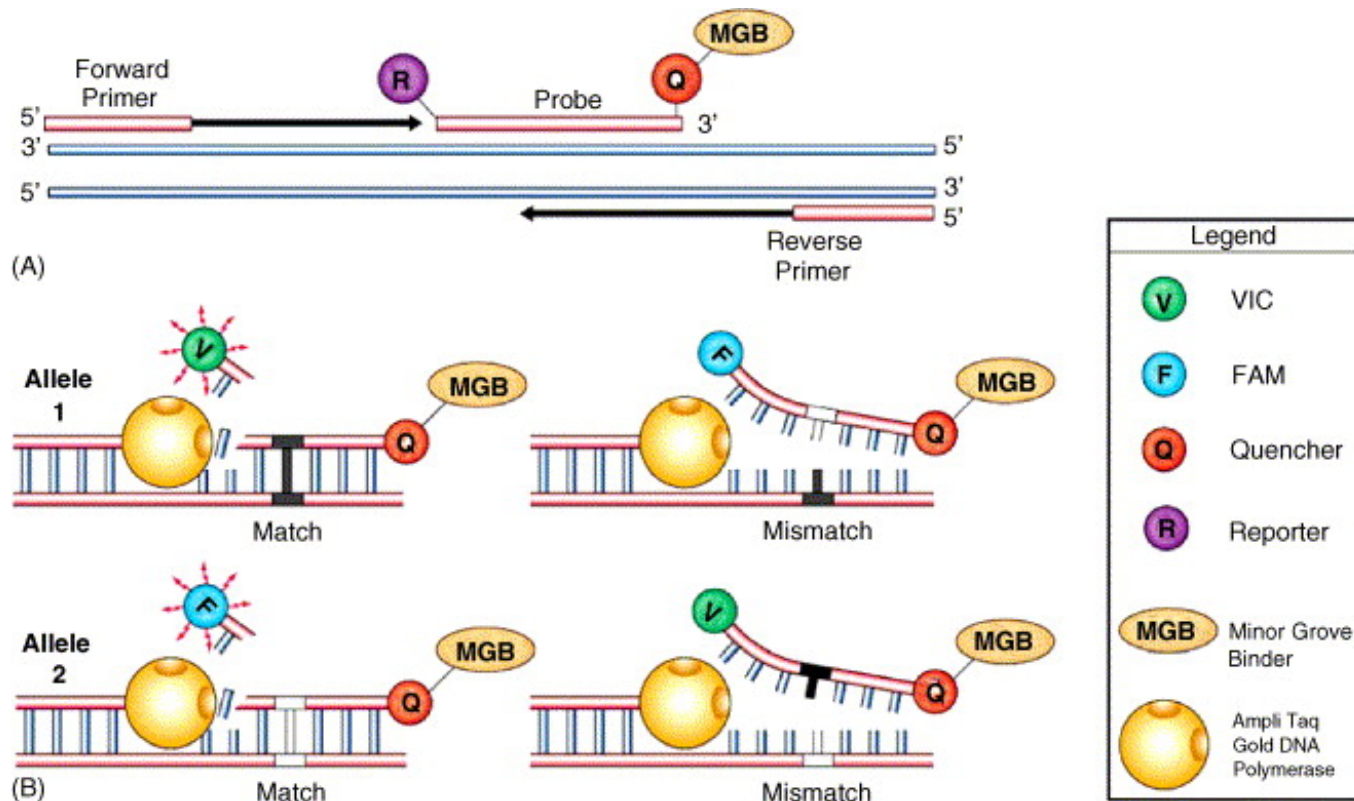
# Real time PCR

Βασίζεται στην απελευθέρωση σήματος φθορισμού ταυτόχρονα με την ενίσχυση του DNA σε ποσότητα ανάλογη προς την έκταση της ενίσχυσης

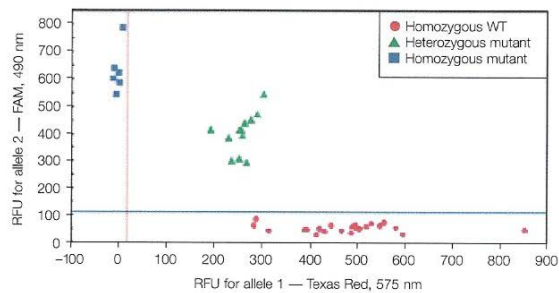
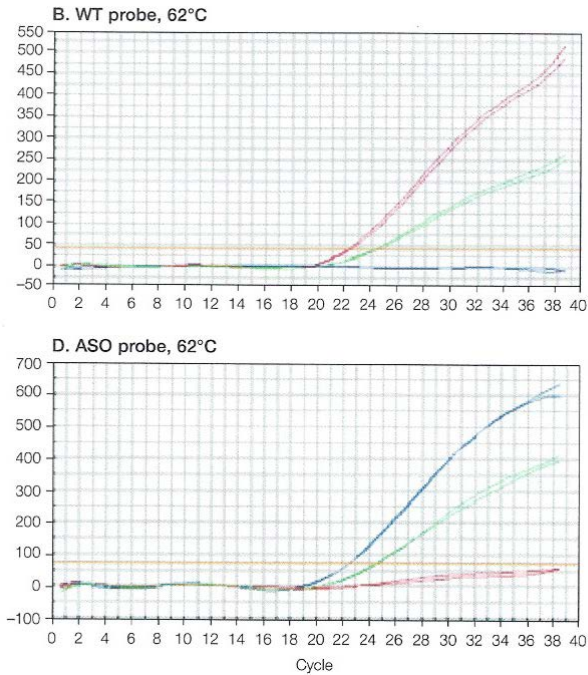


# Allele-specific PCR

Βασίζεται στη χρήση primers ή probes που αναγνωρίζουν επιλεκτικά το ένα ή το άλλο αλληλόμορφο



# Allele-specific PCR



**Fig. 3.** Example of an allelic discrimination graph for the Glu298Asp polymorphism in the *eNOS* gene. Twenty samples were analyzed in duplicate in a single analysis.



**Fig. 4.** Example of a classical PCR-RFLP analysis for Glu298Asp polymorphism in the *eNOS* gene. Samples from seven individuals were run on a 2% agarose gel, stained with ethidium bromide, and photographed under UV transillumination. GG = WT homozygote; GT = heterozygote; TT = mutant homozygote; M, DNA size markers.

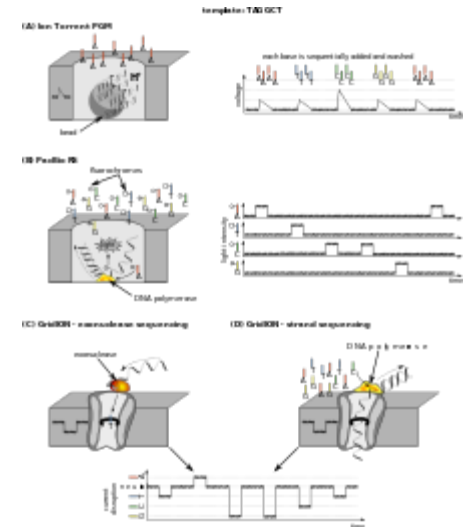
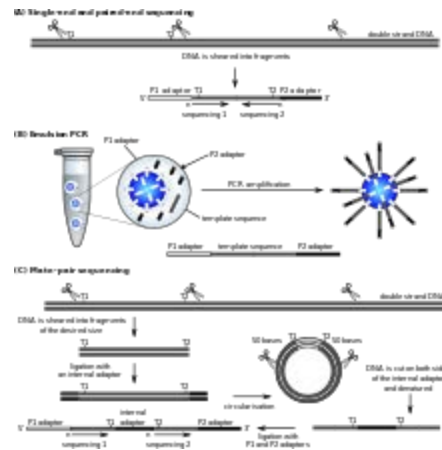
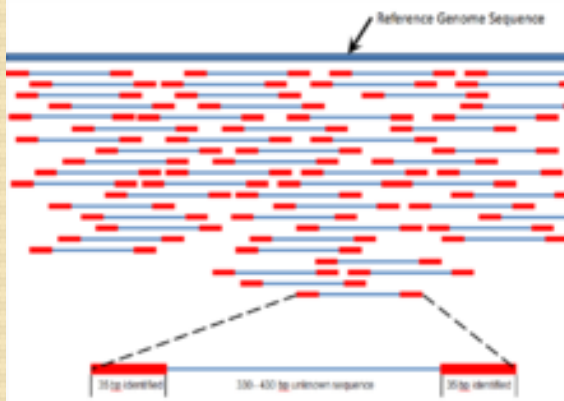


# High throughput platforms



- 96 Multi-array Matrix matches standard microtiter plates
- ~ 1,500 SNPs typed per matrix for 96 samples

# Τεχνολογίες μαζικής παράλληλης γονοτύπησης



# Ταξινόμηση πολυμορφισμών στη φαρμακογενετική (1)

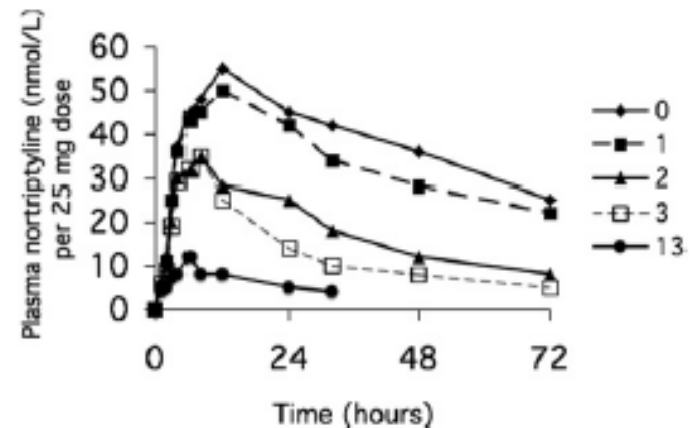
- Πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με τη **φαρμακοκινητική**:
  - Γονίδια που επηρεάζουν την απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό, απομάκρυνση του φαρμάκου
  - κυρίως γονίδια που κωδικοποιούν **ένζυμα βιομετατροπής** φαρμάκων και μεταφορικές πρωτεΐνες
  - **CYP2A6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, DPYD, UGT1A1, GST, TPMT**
  - **ABCB1, ABCC1-5, OATP, OCT, SLCO1B1**



# Ταξινόμηση πολυμορφισμών στη

# Γονίδια ενζύμων βιομετατροπής

- Ελλειμματικό CYP2D6 αλληλόμορφο σε ομοζυγωτία ή ετεροζυγωτία
  - Γονότυπος φτωχού μεταβολιστή (PM)
- Συσσώρευση το φαρμάκου στο πλάσμα
  - Φαινότυπος PM
- **Κίνδυνος τοξικότητας**
- Πολλαπλά αντίγραφα φυσιολογικού αλληλομόρφου
  - Γονότυπος ταχέως μεταβολιστή (UM)
- Ταχεία απομάκρυνση του φαρμάκου
  - Φαινότυπος UM
- **Έλλειψη αποτελεσματικότητας**



**Figure 1** Pharmacokinetics of nortriptyline in healthy volunteers of defined CYP2D6 genotype

The study involved administration of a single oral dose of nortriptyline (25 mg) followed by blood sampling at the time points shown. The number of active CYP2D6 alleles was determined by genotyping and is shown in the Figure. Adapted from Dalen et al. [71] with permission from Macmillan Publishers Ltd. Clinical Pharmacology and Therapeutics © 1998. (<http://www.nature.com/clpt/>).

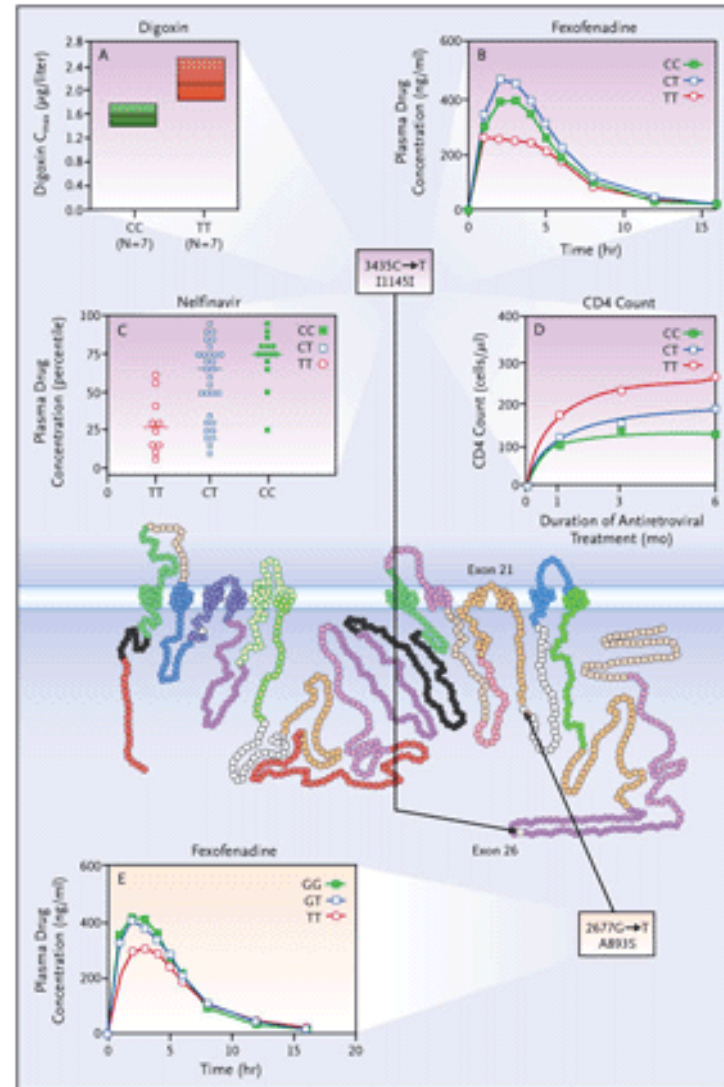
Daly. Biochem J 2010; 429: 435-449

Mutation	CYP2D6 Function	Effect on steady state concentration (equal dosage)	Clinical effect	Possible consequences
> 50 mutations with defective enzymes or complete deletions	reduced or completely absent → poor metabolizer (PM)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• toxicity</li> <li>• adverse drug effects</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduce dose</li> <li>• change medication and avoid substrates of CYP2D6</li> </ul>
homozygous or heterozygous wild type	normal → extensive metabolizer (EM)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• desired concentration range</li> <li>• efficient therapy</li> </ul>	
duplication or multiplication of functional gene	enhanced metabolism → ultra rapid metabolizer (UM)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ineffective therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prescribe megestrol or comedicate other CYP2D6 substrate and monitor concentration</li> <li>• avoid CYP2D6 substrates</li> </ul>

Steimer & Potter. Clin Chim Acta 2002; 315: 137

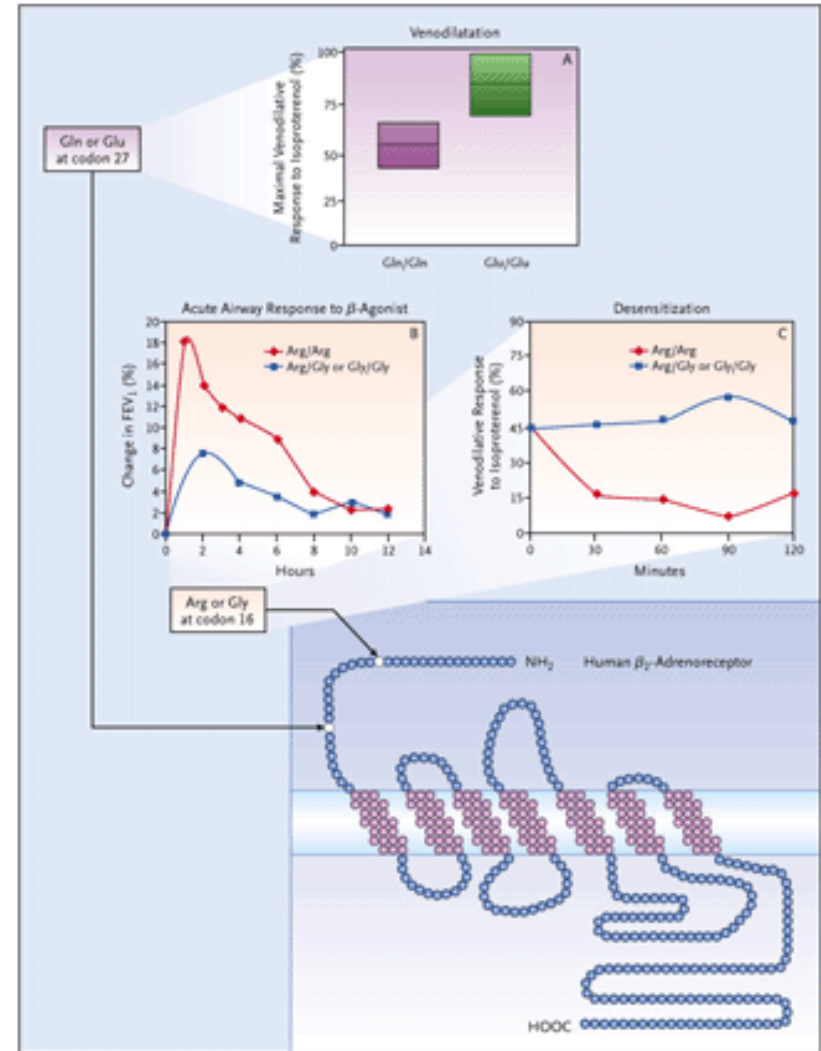
# Γονίδια μεταφορικών πρωτεϊνών

- Πολυμορφισμοί σε γονίδια αντλιών εκροής ή εισροής (υπεροικογένειες *ABC*, *SLC*) επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα πολλών φαρμάκων



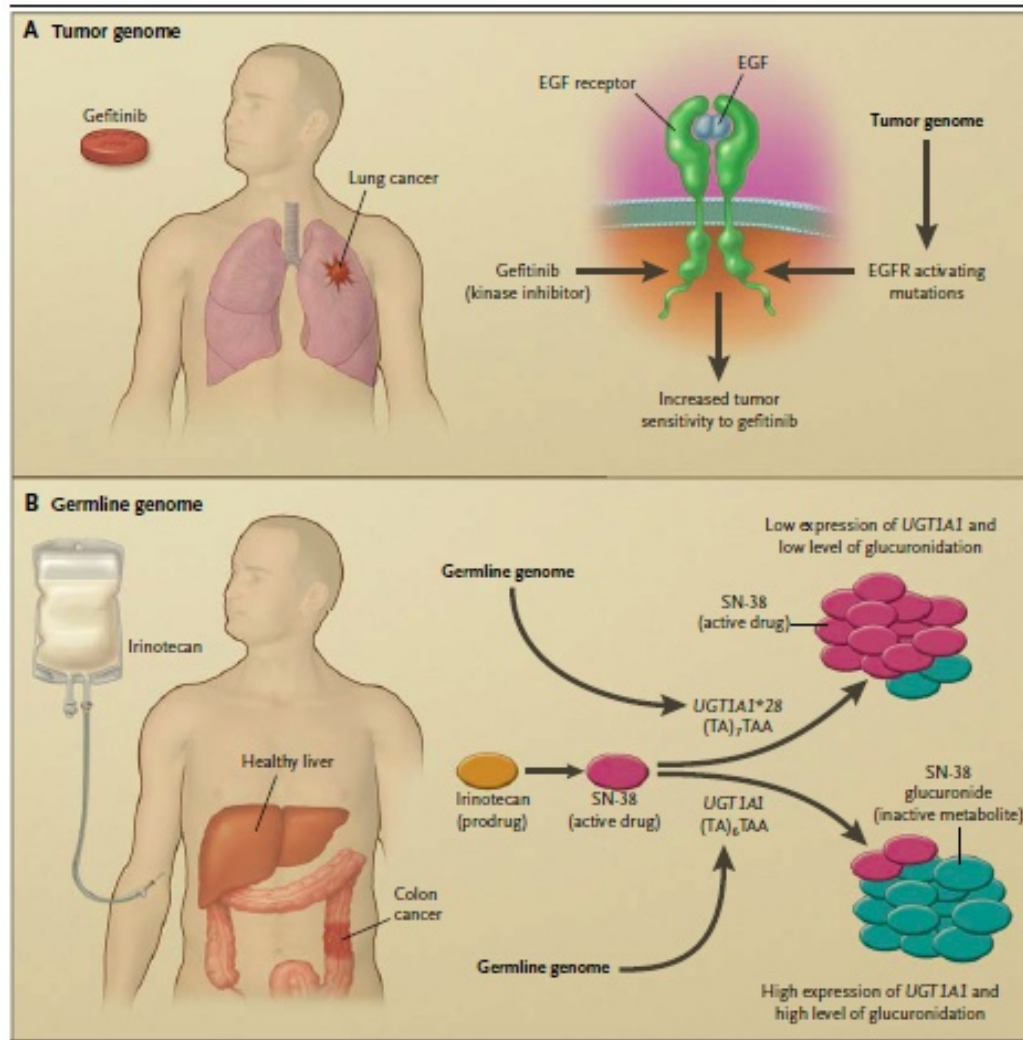
# Γονίδια υποδοχέων και ενζύμων που επηρεάζουν το περιβάλλον δράσης ενός φαρμάκου

- Π.χ. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο του β2-αδρενεργικού υποδοχέα επηρεάζουν την ανταπόκριση σε β2-αγωνιστές/ ανταγωνιστές





# Φαρμακογενετική του καρκίνου

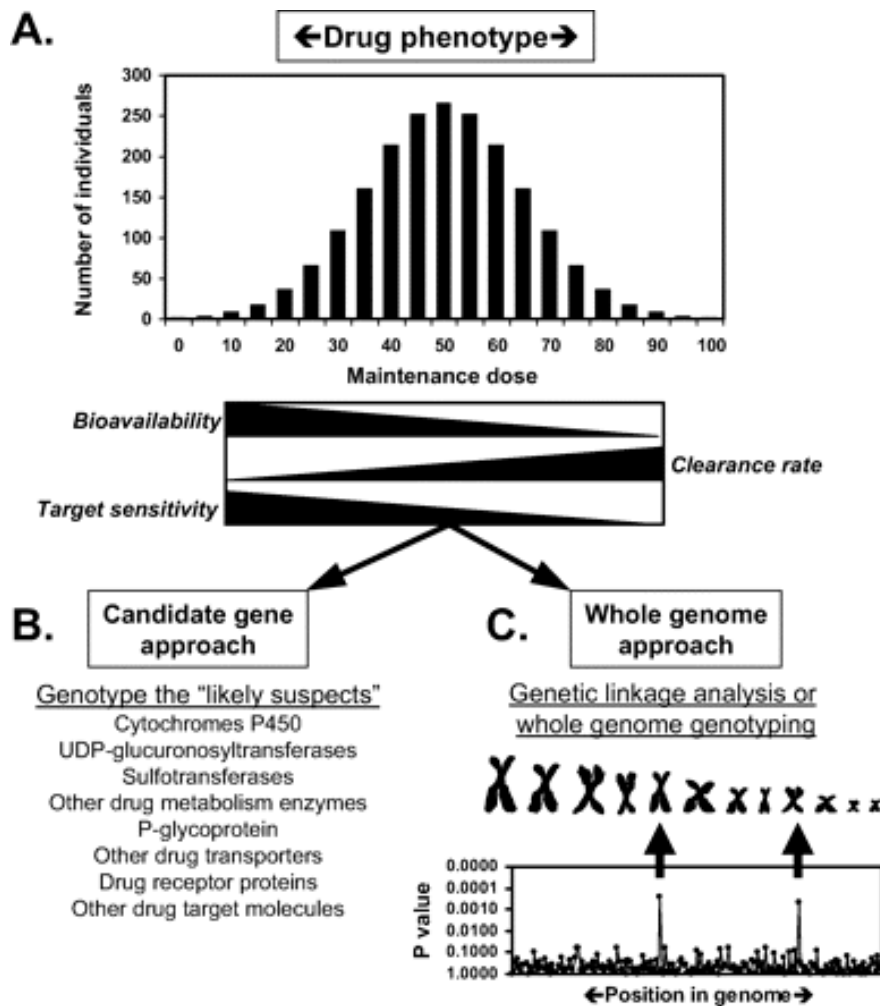


# ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ Φ/Θ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

- Πιθανή επίδραση στην **αποτελεσματικότητα**
  - Γονίδια ενζύμων/ υποδοχέων – στόχων
    - *TS, EGFR, KRAS, BRCA1*
  - Γονίδια μεταφορέων/ αντλιών εκροής
    - *RFC, ABCB1, ABCG2*
  - Γονίδια βιομετατροπής του φαρμάκου
    - *TPMT, GSTT1, GSTM1*
  - Γονίδια ενζύμων που επηρεάζουν το περιβάλλον δράσης του φαρμάκου
    - *MTHFR*

- Πιθανή επίδραση στην **τοξικότητα**
  - Γονίδια βιομετατροπής του φαρμάκου
    - *TPMT, UGT1A1, DPD, GSTT1, GSTM1*
  - Γονίδια μεταφορέων/ αντλιών εκροής
    - *RFC, ABCB1, ABCG2*
  - Γονίδια ενζύμων που επηρεάζουν το περιβάλλον δράσης του φαρμάκου
    - *MTHFR*

# Η αναζήτηση των πολυμορφισμών

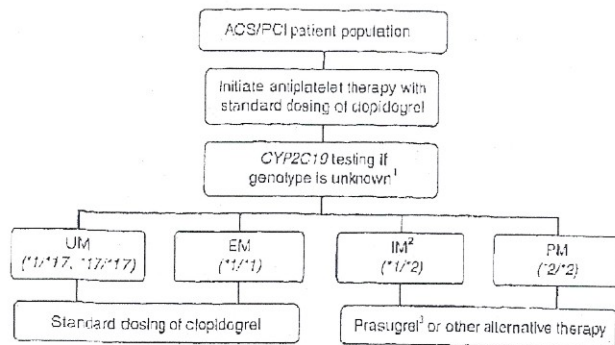
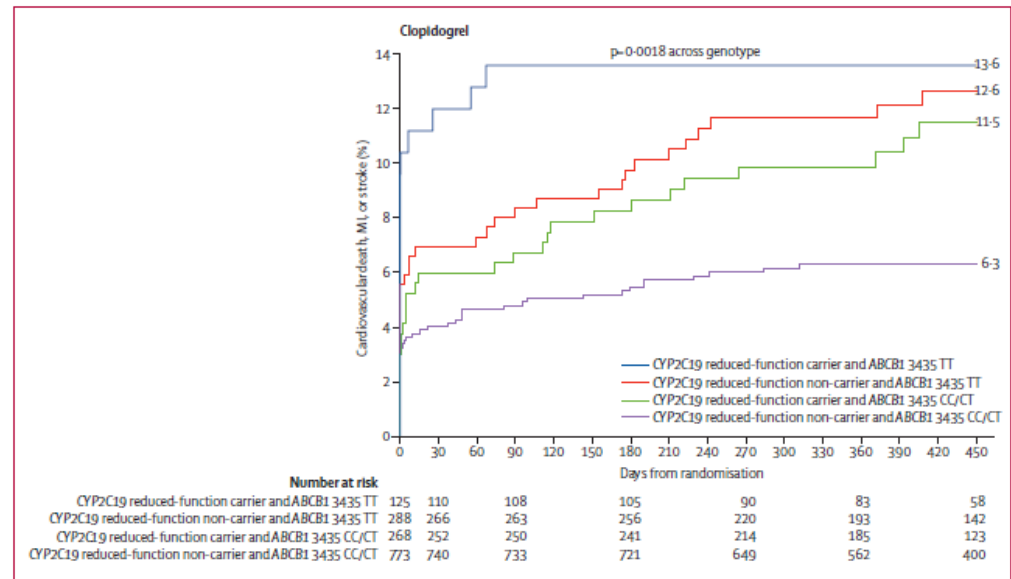
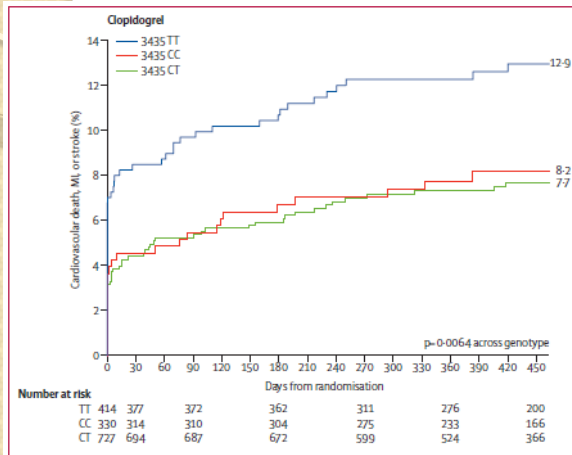


## • Μέθοδος υποψηφίου γονιδίου

- Αναζήτηση σε γονίδια που σχετίζονται με τη (γνωστή) φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική του φαρμάκου
- Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου: περιορίζει την αναζήτηση σε ένα σχετικά μικρό αριθμό γονιδίων
- Μειονέκτημα: προκατειλημμένη (biased) αναζήτηση που μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικό αποτέλεσμα λόγω ανεπαρκών στοιχείων σχετικά με το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου, τη φαρμακοκινητική του, τη μοριακή παθολογία ή την παθοφυσιολογία της νόσου

# Φαρμακογενετική της κλοπιδιγρέλης

MDR1 C3435T, CYP2C19\*2



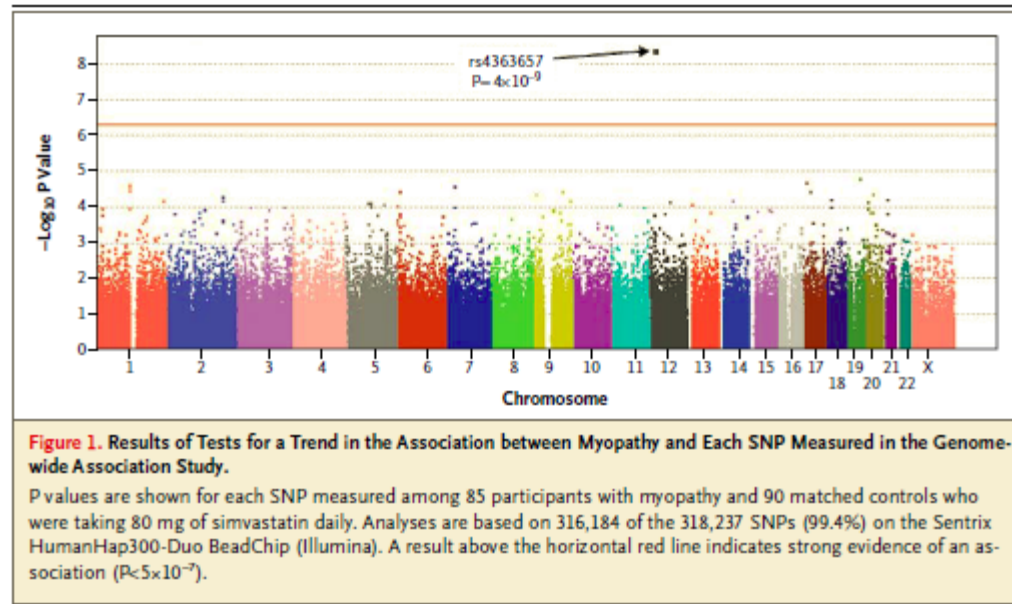
Mega et al. Lancet 2010; 376:1312-1319

Scott et al. Clin Pharmacol Ther 2011; 90: 328-332

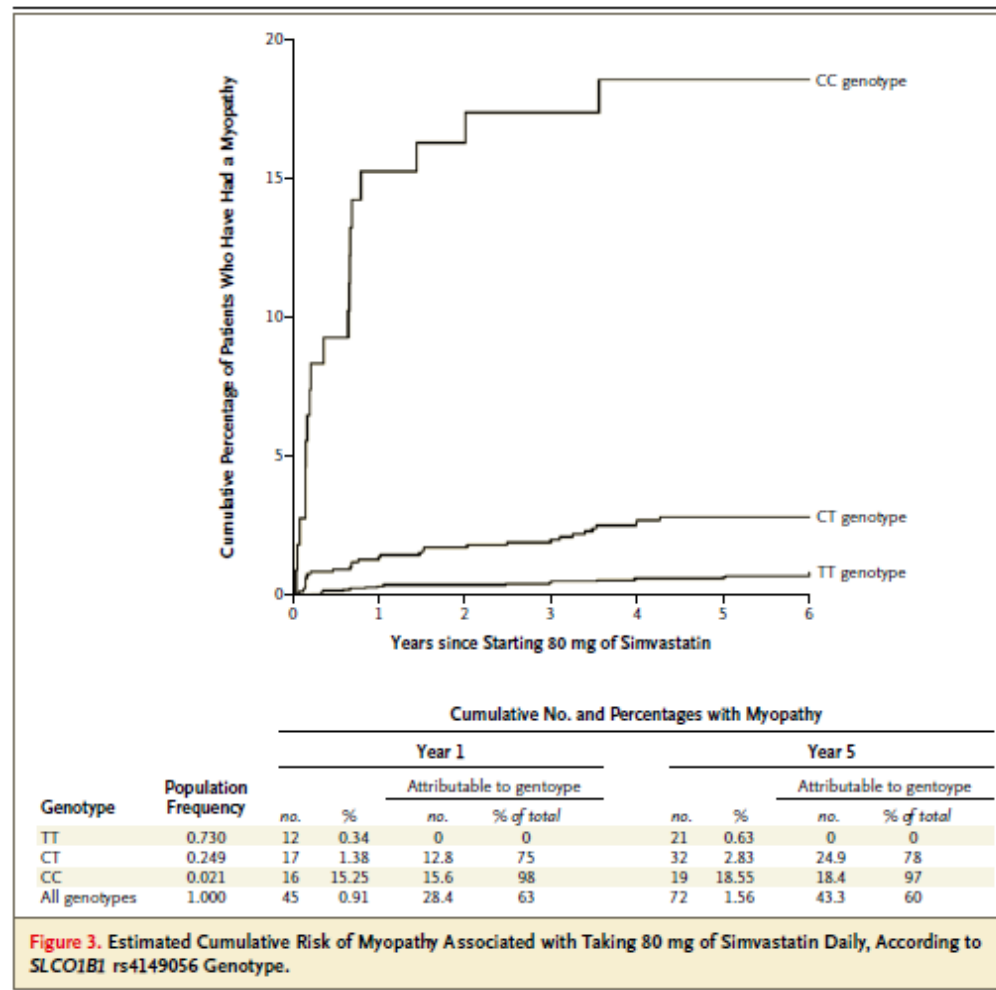
- Στρατηγική σάρωσης του γονιδιώματος (whole genome approach – genome wide association studies, GWAS)
  - Μελέτη μεγάλου αριθμού SNPs που αντιπροσωπεύουν ολόκληρο το γονιδίωμα (tagSNPs)
  - Γίνεται με τη βοήθεια μικροσυστοιχιών DNA
  - Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου: μη προκατειλημμένη (unbiased) αναζήτηση
  - Προϋποθέτει την εφαρμογή ειδικών στατιστικών ανάλυσης των αποτελεσμάτων και αυστηρών ορίων στατιστικής σημαντικότητας ( $P < 10^{-6}$ ) λόγω του μεγάλου αριθμού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων
  - Βασικό κριτήριο αξιοπιστίας του αποτελέσματος η ανεξάρτητη επιβεβαίωση από άλλη ερευνητική ομάδα σε άλλον πληθυσμό

# Φαρμακογενετική της σιμβαστατίνης

*SLCO1B1* και μυοπάθεια

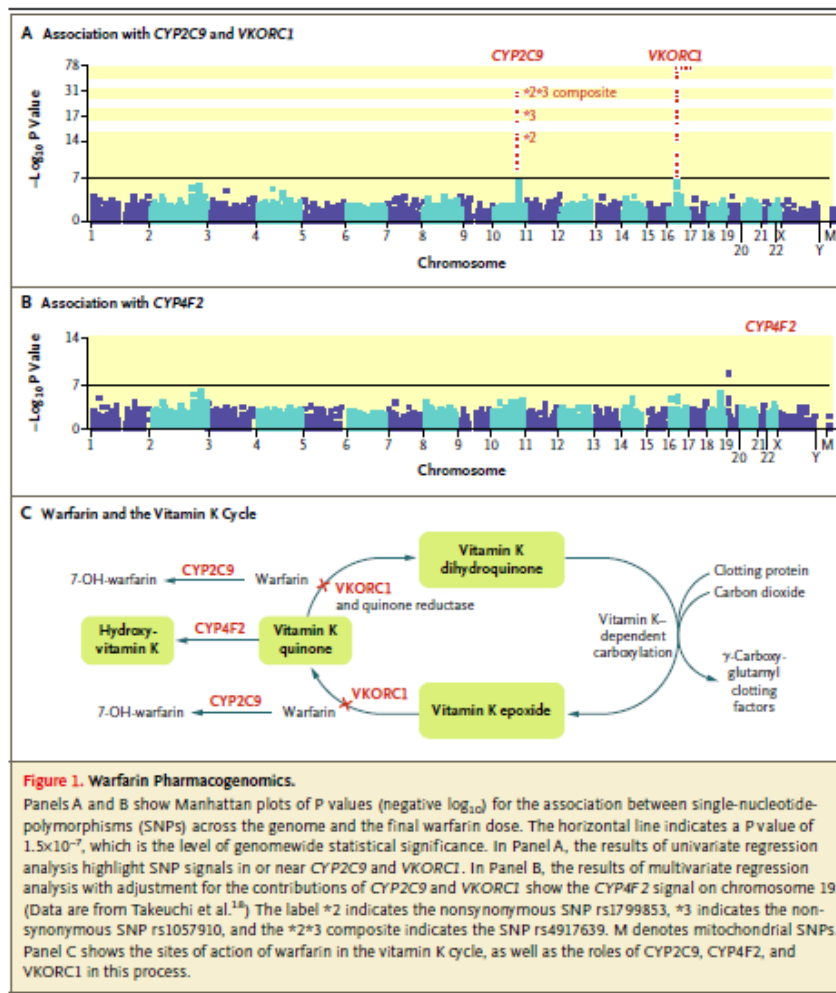






The SEARCH Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 359: 789-799

# Φαρμακογενετική της βαρφαρίνης



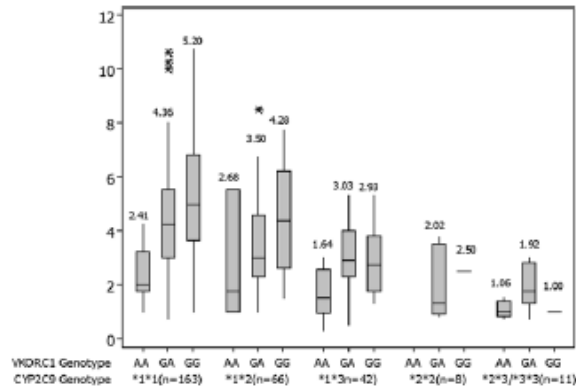


Figure 2 Distribution of warfarin doses required to achieve stable anticoagulation in relation to *CYP2C9* and *VKORC1* genotype

Daly. Biochem J 2010; 429: 435-449

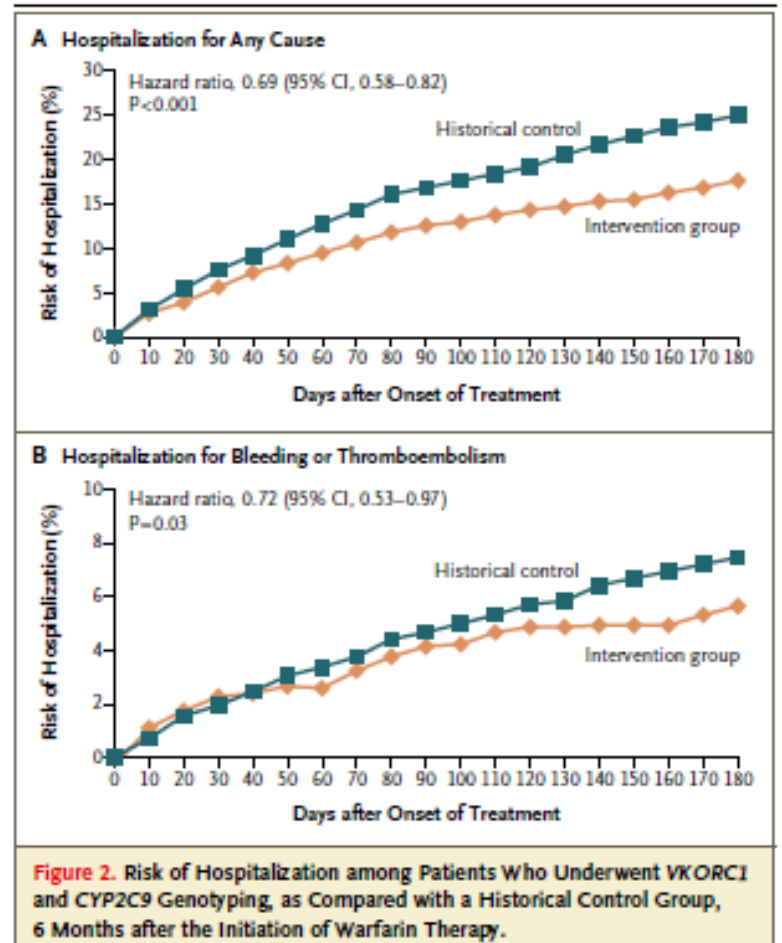
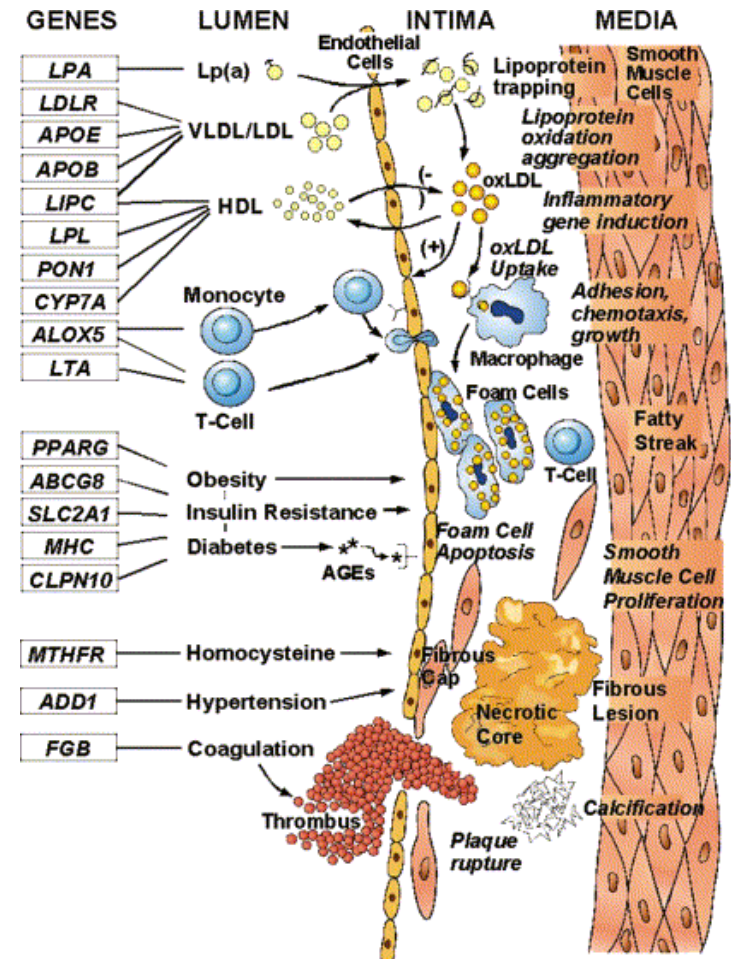


Figure 2. Risk of Hospitalization among Patients Who Underwent *VKORC1* and *CYP2C9* Genotyping, as Compared with a Historical Control Group, 6 Months after the Initiation of Warfarin Therapy.

Wang et al. N Engl J Med 2011; 364: 144-53

# Δυσκολίες

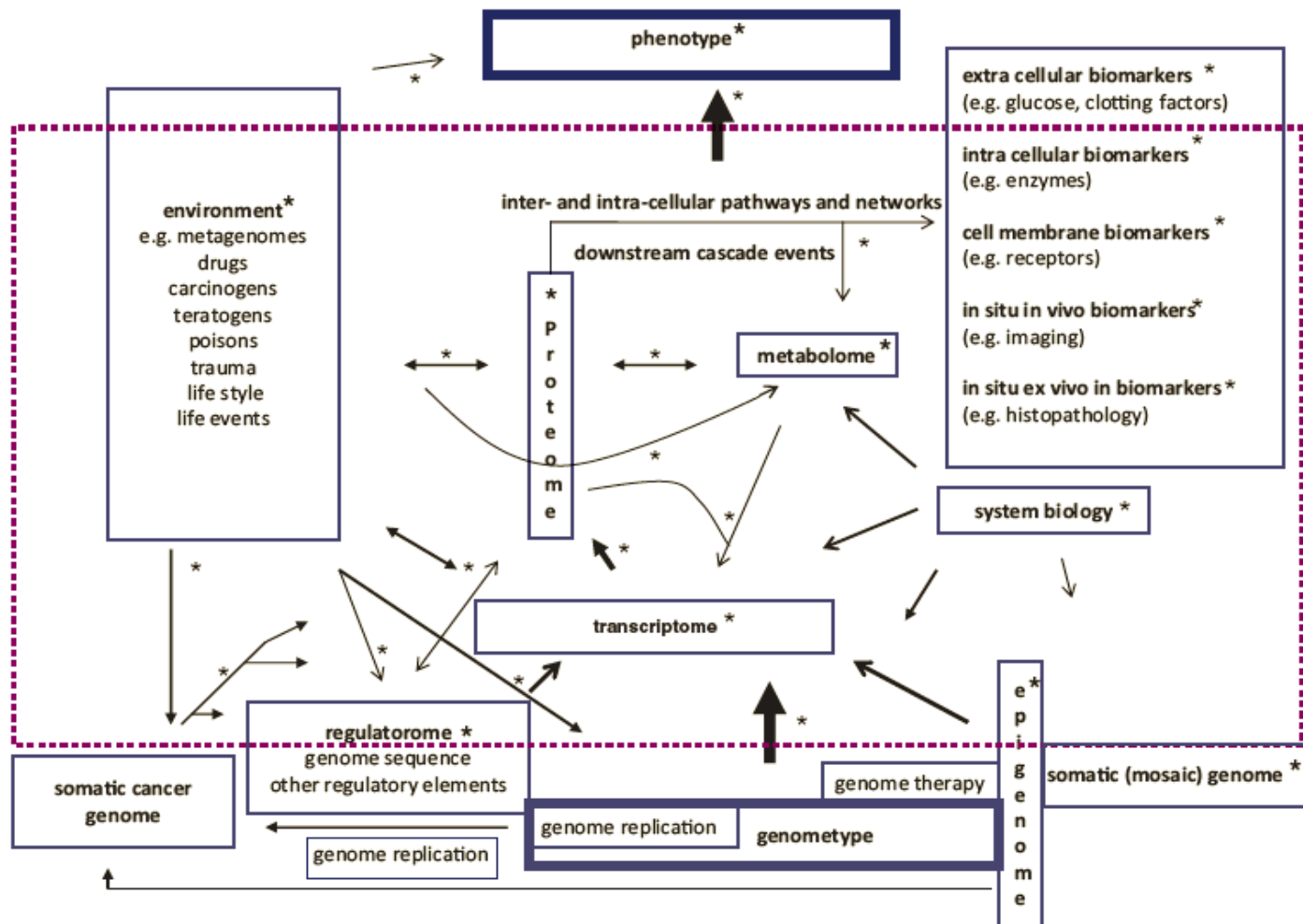
- Δυσχέρεια καθορισμού «καθαρού» φαινοτύπου
  - Η αποτελεσματικότητα και η τοξικότητα ενός φαρμάκου εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες και ακολουθούν συνεχή και όχι δυαδική κατανομή
- Ο φαινότυπος της ανταπόκρισης είναι συνήθως αποτέλεσμα της δράσης πολλών γονιδίων



# Δυσκολίες

- Γονιδιακός πλεονασμός (redundancy) και λειτουργική αλληλεπικάλυψη γονιδίων
  - Το ίδιο φάρμακο μπορεί να μεταβολίζεται/ μεταφέρεται δια της μεμβράνης από διαφορετικά ένζυμα ή πρωτεΐνες
- Σπάνια αλληλόμορφα
- Επιγενετικές επιδράσεις
  - Μεθυλίωση DNA, ομοιοπολική τροποποίηση ιστονών και χρωματίνης, παρεμβολή RNA
  - Επηρεάζουν τον τρόπο κληρονόμησης και τη διεισδυτικότητα του πολυμορφισμού
- Φυλετικές/ εθνοτικές διαφορές στη κατανομή των πολυμορφισμών στους πληθυσμούς μπορεί να επηρεάζουν τη συσχέτιση με την ανταπόκριση

- Η μεγάλη απόσταση ανάμεσα στο γονότυπο και το φαινότυπο είναι ίσως το μεγαλύτερο εμπόδιο ανάμεσα στη Φ/Γ και την εξατομικευμένη θεραπεία
- Η απόσταση αυτή μπορεί ενδεχομένως να καλυφθεί με τη χρήση άλλων τεχνικών



# Κριτήρια εισαγωγής φαρμακογενετικού τεστ στην κλινική πράξη

- **Αναλυτική αξιοπιστία (analytical validity)**
  - Είναι η μέθοδος ακριβής και επαναλήψιμη σε ότι αφορά την ανίχνευση του πολυμορφισμού;
- **Κλινική αξιοπιστία (clinical validity)**
  - Υπάρχει καλή αντιστοιχία ανάμεσα στον γονότυπο και τον φαινότυπο (θετική και αρνητική αξία πρόβλεψης του φαινοτύπου);
- **Κλινική χρησιμότητα (clinical utility)**
  - Η χρήση της μεθόδου επιφέρει τελικά κάποιο όφελος στην κλινική αντιμετώπιση του ασθενούς;
  - Βοηθάει στην ελάττωση του λόγου κόστους/ οφέλους;

# Εφαρμογή στην πράξη

- Αφορά σε μικρό ποσοστό των κυκλοφορούντων φαρμάκων

Table 2. Drug-gene pairs with therapeutic recommendations in FDA drug labels and the Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guidelines.

Treatment modifications to avoid ADRs	Treatment modifications based on metabolic status		Ambiguous recommendations
<b>FDA-only</b>	<b>FDA-only</b>	<b>DPWG-only (cont'd)</b>	<b>FDA-only</b>
Carbamazepine/HLA-B*1502	Celecoxib/CYP2C9	Moliprotol/CYP2D6	Azathioprine/TPMT
Dextromethorphan and quinidine/CYP2D6	Clofazimine/CYP2C19	Nortriptyline/CYP2D6	Carisoprodol/CYP2C19
Pimozide/CYP2D6	Eloperidone/CYP2D6	Omeprazole/CYP2C19	Civitalina/CYP2D6
Rasburicase/G6PD	Tetrabenazine/CYP2D6	Cycosodone/CYP2D6	Chloroquine/G6PD
Thioridazine/CYP2D6	Warfarin/CYP2C9	Pantoprazole/CYP2C19	Clopidogrel/CYP2C19
	Warfarin/KORC 1	Paroxetine/CYP2D6	Clozapine/CYP2D6
		Phenprocoumon/CYP2C9	Flurbiprofen/CYP2C9
<b>DPWG-only</b>	<b>DPWG-only</b>	Phenprocoumon/KORC 1	Fluvoxamine/CYP2D6
Estrogen-containing oral contraceptives	Acenocoumarol/CYP2C9	Phenytoin/CYP2C9	Inotecan/UGT1A1
KOCs/Factor V Leiden	Acenocoumarol/KORC 1	Propafenone/CYP2D6	Mercaptopurine/TPMT
Tegafur and uracil/DPYD	Amiripryline/CYP2D6	Risperidone/CYP2D6	Phenytoin/HLA-B*1502
	Azathioprine/TPMT	Sertraline/CYP2C19	Thioguanine/TPMT
<b>Both FDA and DPWG</b>	Clomipramine/CYP2D6	Tamoxifen/CYP2D6	
Abacavir/HLA-B*5701	Clopidogrel/CYP2C19	Thioguanine/TPMT	
Caproicabine/DPYD	Doxepin/CYP2D6	Tramadol/CYP2D6	
Fluorouracil/DPYD	Escitalopram/CYP2C19	Verifalazine/CYP2D6	
	Esomeprazole/CYP2C19	Voriconazole/CYP2C19	
	Lansoprazole/CYP2C19	Zuclopenthixol/CYP2D6	
	Floccainide/CYP2D6		
	Haloperidol/CYP2D6	<b>Both FDA and DPWG</b>	
	Imipramine/CYP2C19	Aripiprazole/CYP2D6	
	Imipramine/CYP2D6	Atomoxetine/CYP2D6	
	Inotecan/UGT1A1	Citalopram/CYP2C19	
	Mercaptopurine/TPMT	Codeine/CYP2D6	



- Εμπόδια στην ευρύτερη εφαρμογή
  - Περιορισμένη ενημέρωση των κλινικών γιατρών
  - Ασαφείς κατευθυντήριες γραμμές
  - Ανεπαρκής ανάπτυξη πρωτοκόλλων
  - Μη εξακριβωμένη κλινική αξιοπιστία και χρησιμότητα
  - Ανεπαρκής χαρακτηρισμός αντιστοιχίας γονιδίου-φαρμάκου
  - Κόστος
  - Προβληματικά συστήματα υγείας
  - Ανεπαρκής χαρακτηρισμός πολυμορφισμών στον πληθυσμό
  - Ηθικές, νομικές και κοινωνικές ενστάσεις

Agundez et al. *Frontiers in Genetics* 2012; 3: 1

# Γενετικά τεστ που απευθύνονται στον καταναλωτή

**Table 1 | Range of DTC pharmacogenetic tests.**

Pharmacogenetic trait	23andMe	Genelex	GenePlanet	Kimball Genetics	Matrix Genomics	Navigenics	Pathway Genomics	Theragnostics Lab
<b>ADVERSE DRUG REACTIONS (ADRS)</b>								
<u>Abacavir hypersensitivity</u>	HLA-B*57:01 rs2395029					HLA-B*57:01 rs2395029	Unknown	
<u>Aminoglycoside-induced ototoxicity</u>							Unknown	
<u>Carbamazepine hypersensitivity</u>						HLA-B*15:02 rs2064682 rs3909164	Unknown	
<u>Flucloxacillin-induced hepatotoxicity</u>	HLA-B*57:01 rs2395029					HLA-B*57:01 rs2395029		
<u>Rufinamide toxicity</u>	DPYD*2A	DPYD allele				DPYD*2A		
<u>Interferon-induced thrombocytopenia</u>	ITPA/DRGK1 rs8130030							
<u>Irinotecan toxicity</u>		UGT1A1*28				UGT1A1*28 rs10020002		
<u>Lumiracoxib-induced hepatotoxicity</u>	HLA alleles rs3120000							
<u>Methotrexate toxicity</u>							Unknown	
<u>Oral contraceptives, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolism (VTE)</u>	Factor V Leiden Prothrombin G20210A variant						Unknown	
<u>Postoperative nausea and vomiting (PONV)</u>	DRD2 Taq1A							
<u>Pseudocholesterase deficiency</u>	BChE variants: Asp70Gly (A) Thr240Met (F1) Gly390Val (F2)					BChE variants: Asp70Gly (A) BChE*530T		

(Continued)

- Έρευνα του 2010 στις ΗΠΑ (Government Accountability Office)
  - Απατηλές πρακτικές marketing
  - Εσφαλμένες συμβουλές ιατρικής διαχείρισης των αποτελεσμάτων
  - Έλλειψη τυποποίησης
  - Ασύμφωνα αποτελέσματα σε πανομοιότυπα δείγματα
  - Παραχώρηση ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων

There are reports of problems with laboratory tests that have not had FDA oversight: women cancer; an ovarian cancer test, marketed before the completion of an NIH-funded study,<sup>2</sup> gave false readings that reportedly led to the unnecessary removal of women's ovaries; and flawed, mishandled data underlying a test for Down's syndrome were discovered only days before the test was to go on the market.

newspaper, *The Guardian*, [120] chronicled the DTC test experience of journalist James Randerson, who paid GBP£825 to the company [REDACTED] for testing in only 42 genes, and a personalized consultation regarding the results. When he presented the results to “five leading experts...[t]hey describe the predictions and advice from Genetic Health as ‘poor’, ‘flawed’, ‘misleading’ and ‘baloney’”. This may be amusing for geneticists to read, but leaves members of the public only more confused. They might reasonably ask – how can the media report weekly on the discovery of a new gene for some condition or trait, and yet five experts call a consumer genetic test ‘misleading’ and ‘baloney?’ Are genomic results useful in medicine or aren't they? And how is the average consumer supposed to know what to believe?

- Ανάγκη ενημέρωσης του κοινού σχετικά με την ερμηνεία όρων της γενετικής και των αποτελεσμάτων των γενετικών τεστ
- Ανάγκη εκπαίδευσης επαγγελματιών του χώρου της υγείας για τη σωστή χρήση/ ερμηνεία των Φ/Γ τεστ
- Ανάγκη νομοθετικής ρύθμισης της διαχείρισης της πληροφορίας που σχετίζεται με το γενετικό υλικό

# Επίλογος

- Η εφαρμογή της φαρμακογενετικής απέχει ακόμη αρκετά από το να οδηγήσει στην εξατομικευμένη θεραπεία
- Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι η σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου είναι τελικά πολύ πιο σύνθετη απ' ό,τι είχαμε αρχικά φανταστεί
- Αποτελεί όμως ένα ισχυρό ερευνητικό και, ενδεχομένως, διαγνωστικό εργαλείο και έχει ήδη συνεισφέρει σημαντικά στην εξέλιξη της κλινικής φαρμακολογίας
- Στο μέλλον αναμένεται να συνεισφέρει στην επίτευξη της εξατομίκευσης της θεραπείας, σε συνδυασμό με άλλες high through put τεχνολογίες

# ΣΧΕΤΙΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ

- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) of NIH's Pharmacogenomics Research Network
  - <http://www.pgrn.org>
- FDA Genomics
  - <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)
  - <http://www.pharmgkb.org>
- Drug Bank
  - <http://www.drugbank.ca/>



### Pharmacogenomics. Knowledge. Implementation.

PharmGKB is a comprehensive resource that curates knowledge about the impact of genetic variation on drug response for clinicians and researchers.

About Us News & Events Projects Search Download Help

Search PharmGKB: Search



**CPIC: Implementing PGx**  
a PharmGKB & PGRN collaboration

CPIC publishes guidelines for IFNL3(IL28B) genotype with peginterferon alpha based regimens

Clinical Pharmacology & Therapeutics

Find out more

Uric acid-lowering drug pathways

Improved drug label annotations

CPIC Peginterferon alpha/IFNL3

Tamoxifen Consortium Publication

PharmGKB Knowledge Pyramid

#### Clinically-Relevant PGx

- [Well-known PGx associations](#)
- [Clinically relevant PGx summaries](#)
- [PGx drug dosing guidelines](#)
- [Drug labels with PGx info](#)
- [Genetic tests for PGx](#)
- [PGx gene haplotypes](#)

find interpretations hint: enter a gene, drug, rsid, disease

#### PGx-Based Drug Dosing Guidelines

- [IFNL3 \(IL28B\)/peginteron and ribavirin: article and supplement](#)
- [DPYD/capecitabine, 5FU and tegafur: article and supplement](#)
- [See all CPIC guidelines](#)
- [CPIC gene-drug pairs of interest](#)
- [TPP gene tables](#)

CPIC: Implementing PGx a PharmGKB & PGRN collaboration

#### PGx Research

- [VIP: Very Important PGx gene summaries](#)
- [View PharmGKB pathways](#)
  - [Alphabetically](#)
  - [By therapeutic category](#)
- [Annotated SNPs by gene](#)
- [Drugs with genetic information](#)

find PGx Research hint: enter a gene, rsid, drug, disease

Follow us on:



Get your PGx fix:



PharmGKB is a partner of the



Feedback Citing PharmGKB Acknowledgements

PharmGKB is a registered trademark of HHS and is financially supported by [NIH/NIHGMIS](#). It is managed at [Stanford University](#) (R24 GM01374). ©2001-2014 PharmGKB.



Well-Known Pharmacogenomic Associations

[view legend](#)

Drug	Gene	Types of data
abacavir	HLA-B	DG DL CA VA
acenocoumarol	CYP2C9	DG CA VA
acenocoumarol	VKORC1	DG CA VA VIP
acetaminophen	CYP1A2	DL PW
acetaminophen	CYP2D6	DL VA PW
acetaminophen	CYP2E1	DL VA VIP PW
acetaminophen	CYP3A4	DL PW
afatinib	EGFR	DL VIP
allopurinol	HLA-B	DG CA VA
amitriptyline	CYP2C19	DG CA VA VIP
amitriptyline	CYP2D6	DG DL CA VA VIP
anastrozole	ESR1	DL
anastrozole	ESR2	DL
anastrozole	PGR	DL
aripiprazole	CYP2D6	DG DL CA VA
aripiprazole	CYP3A4	DL VIP
aripiprazole	HTR1A	DL
aripiprazole	HTR2A	DL
arsenic trioxide	PML	DL
arsenic trioxide	RARA	DL
atomoxetine	CYP2D6	DG DL CA VA VIP
atorvastatin	CYP3A4	DL CA VA VIP PW
atorvastatin	HMGCR	DL CA VA VIP PW
atorvastatin	LDLR	DL
atorvastatin	SLCO1B1	DL CA VA VIP PW
azathioprine	TPMT	DG DL CA VA VIP
azathioprine	XDH	DL



### Dosing Guidelines

These dosing guidelines take into consideration patient genotype and have been published by the [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium CPIC](#), the Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group [DPWG](#) (manually curated by PharmGKB), or other professional society [PRO](#) (manually curated by PharmGKB).

Filter:

Drug	Guidelines	Updated
abacavir	<a href="#">CPIC Dosing Guideline for abacavir and HLA-B</a>	
	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for abacavir and HLA-B</a>	
acenocoumarol	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for acenocoumarol and CYP2C9</a>	
	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for acenocoumarol and VKORC1</a>	
allopurinol	<a href="#">CPIC Dosing Guideline for allopurinol and HLA-B</a>	
	<a href="#">PRO Professional Society for allopurinol and HLA-B</a>	
amitriptyline	<a href="#">CPIC Dosing Guideline for amitriptyline and CYP2C19_CYP2D6</a>	
	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for amitriptyline and CYP2D6</a>	
aripiprazole	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for aripiprazole and CYP2D6</a>	
atomoxetine	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for atomoxetine and CYP2D6</a>	
azathioprine	<a href="#">CPIC Dosing Guideline for azathioprine and TPMT</a>	
	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for azathioprine and TPMT</a>	
capecitabine	<a href="#">CPIC Dosing Guideline for capecitabine, fluorouracil, tegafur and DPYD</a>	
	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for capecitabine and DPYD</a>	
carbamazepine	<a href="#">CPIC Dosing Guideline for carbamazepine and HLA-B</a>	
carvedilol	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for carvedilol and CYP2D6</a>	
citalopram	<a href="#">DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline for citalopram and CYP2C19</a>	

**CPIC Dosing Guideline for abacavir and HLA-B**

**Summary**

In individuals with the HLA-B\*57:01 variant allele ("HLA-B\*57:01-positive"), abacavir is not recommended and should be considered only under exceptional circumstances.

**Look up your guideline**

Pick HLA-B alleles:

**Annotation**

Please see below for full details of these guidelines, with supporting evidence and disclaimers.

Guidelines regarding the use of pharmacogenomic tests in dosing for abacavir have been published in Clinical Pharmacology and Therapeutics by the [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC\)](#).

Download: [article](#) and [supplement](#).

**Excerpt from the abacavir dosing guidelines:**

We agree with others\* that *HLA-B\*57:01* screening should be performed in all abacavir-naive individuals before initiation of abacavir-containing therapy (see Table 1 below); this is consistent with the recommendations of the FDA, the US Department of Health and Human Services, and the European Medicines Agency. In abacavir-naive individuals who are *HLA-B\*57:01*-positive, abacavir is not recommended and should be considered only under exceptional circumstances when the potential benefit, based on resistance patterns and treatment history, outweighs the risk.

\*Articles 18826546, 19640227, 21174626, 21412232 | Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (PDF)

**Table 1: Recommended therapeutic use of abacavir based on HLA-B genotype**

Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes	Implications for phenotypic measures	Recommendations for abacavir therapy	Classification of recommendation for abacavir therapy <sup>a</sup>
Very low risk of hypersensitivity (constitutes ~94% <sup>b</sup> of patients)	Absence of *57:01 alleles (reported as "negative" on a genotyping test)	*X/*X <sup>c</sup>	Low or reduced risk of abacavir hypersensitivity	Use abacavir per standard dosing guidelines	Strong
High risk of hypersensitivity (~6% of patients)	Presence of at least one *57:01 allele (reported as "positive" on a genotyping test)	*57:01/*X <sup>c</sup> *57:01/*57:01	Significantly increased risk of abacavir hypersensitivity	Abacavir is not recommended	Strong

## Genetic Tests

This is a **non-comprehensive list** of genetic tests with pharmacogenetics relevance, typically submitted by the manufacturer and manually curated by PharmGKB. The information listed is provided for educational purposes only and **does not** constitute an endorsement of any listed test or manufacturer.

A more complete listing of genetic tests is found at the [Genetic Testing Registry \(GTR\)](#).

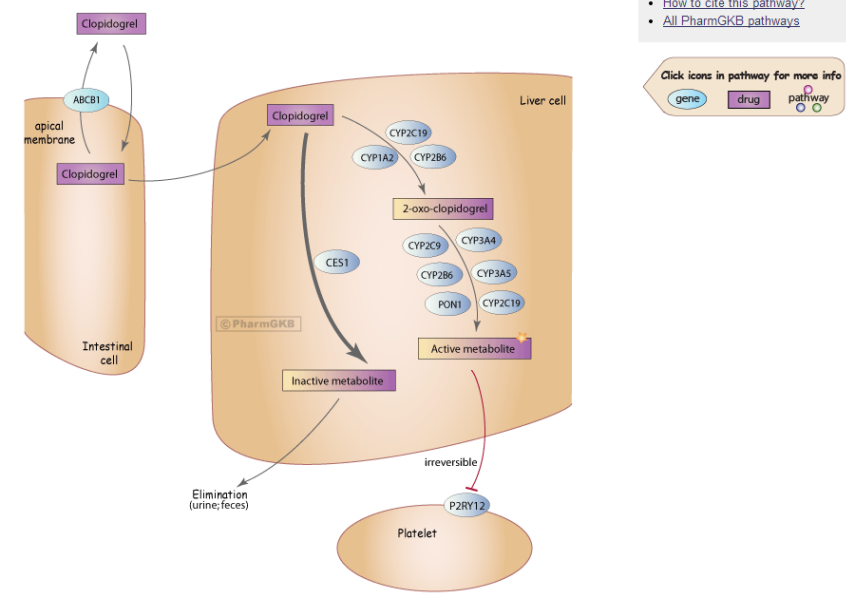
Genetic Test	Genes	Related Drugs
<a href="#">LabCorp Cystic Fibrosis (CF) Gene Sequencing</a>	<a href="#">CFTR</a>	<a href="#">ivacaftor</a>
<a href="#">Roche AmpliChip CYP450 Test</a>	<a href="#">CYP2C19</a> <a href="#">CYP2D6</a>	<a href="#">amitriptyline</a> , <a href="#">clomipramine</a> , <a href="#">clopidogrel</a> , <a href="#">codeine</a> , <a href="#">desipramine</a> , <a href="#">doxepin</a> , <a href="#">esomeprazole</a> , <a href="#">fluoxetine</a> , <a href="#">imipramine</a> , <a href="#">metoprolol</a> , <a href="#">nortriptyline</a> , <a href="#">omeprazole</a> , <a href="#">paroxetine</a> , <a href="#">phenytoin</a> , <a href="#">risperidone</a> , <a href="#">tamoxifen</a> , <a href="#">trimipramine</a>
<a href="#">DMET Plus (Affymetrix, Inc)</a>	<a href="#">CYP2C19</a> <a href="#">CYP2C9</a> <a href="#">CYP2D6</a> <a href="#">SLCO1B1</a> <a href="#">TPMT</a> <a href="#">VKORC1</a>	<a href="#">amitriptyline</a> , <a href="#">azathioprine</a> , <a href="#">clomipramine</a> , <a href="#">clopidogrel</a> , <a href="#">codeine</a> , <a href="#">desipramine</a> , <a href="#">doxepin</a> , <a href="#">fluoxetine</a> , <a href="#">imipramine</a> , <a href="#">mercaptopurine</a> , <a href="#">nortriptyline</a> , <a href="#">paroxetine</a> , <a href="#">simvastatin</a> , <a href="#">thioguanine</a> , <a href="#">trimipramine</a> , <a href="#">warfarin</a>
<a href="#">VeraCode ADME Core Panel (Illumina, Inc)</a>	<a href="#">CYP2C19</a> <a href="#">CYP2C9</a> <a href="#">CYP2D6</a> <a href="#">SLCO1B1</a> <a href="#">VKORC1</a>	<a href="#">amitriptyline</a> , <a href="#">clomipramine</a> , <a href="#">clopidogrel</a> , <a href="#">codeine</a> , <a href="#">desipramine</a> , <a href="#">doxepin</a> , <a href="#">fluoxetine</a> , <a href="#">imipramine</a> , <a href="#">nortriptyline</a> , <a href="#">paroxetine</a> , <a href="#">simvastatin</a> , <a href="#">trimipramine</a> , <a href="#">warfarin</a>
<a href="#">TaqMan Drug Metabolism Genotyping Assay Sets (Applied Biosystems, Inc)</a>	<a href="#">CYP2C19</a> <a href="#">CYP2C9</a> <a href="#">CYP2D6</a> <a href="#">VKORC1</a>	<a href="#">amitriptyline</a> , <a href="#">clomipramine</a> , <a href="#">clopidogrel</a> , <a href="#">codeine</a> , <a href="#">desipramine</a> , <a href="#">doxepin</a> , <a href="#">fluoxetine</a> , <a href="#">imipramine</a> , <a href="#">nortriptyline</a> , <a href="#">paroxetine</a> , <a href="#">trimipramine</a> , <a href="#">warfarin</a>
<a href="#">Laboratory Corporation of America</a>	<a href="#">CYP2C19</a> <a href="#">CYP2D6</a>	<a href="#">amitriptyline</a> , <a href="#">clomipramine</a> , <a href="#">clopidogrel</a> , <a href="#">codeine</a> , <a href="#">desipramine</a> , <a href="#">doxepin</a> , <a href="#">fluoxetine</a> , <a href="#">imipramine</a> , <a href="#">nortriptyline</a> , <a href="#">paroxetine</a> , <a href="#">trimipramine</a>
<a href="#">Quest Diagnostics, Inc</a>	<a href="#">CYP2D6</a>	<a href="#">amitriptyline</a> , <a href="#">clomipramine</a> , <a href="#">codeine</a> , <a href="#">desipramine</a> , <a href="#">doxepin</a> , <a href="#">fluoxetine</a> , <a href="#">imipramine</a> , <a href="#">nortriptyline</a> , <a href="#">paroxetine</a> , <a href="#">trimipramine</a>
<a href="#">TheraGuide 5-FU</a>	<a href="#">DPYD</a> <a href="#">TYMS</a>	<a href="#">capecitabine</a> , <a href="#">fluorouracil</a>
<a href="#">Genelex Fluorouracil (5-FU) and DPD Enzyme Deficiency</a>	<a href="#">DPYD</a>	<a href="#">capecitabine</a> , <a href="#">fluorouracil</a>

PATHWAY  
**Clopidogrel Pathway, Pharmacokinetics**

Overview Components Downloads/LinkOuts

**Pharmacokinetics**

Clopidogrel metabolism.



- Legend
- Pathway diagram
- How to cite this pathway?
- All PharmGKB pathways

Click icons in pathway for more info  
 gene drug pathway

**Description**

Clopidogrel, a thienopyridine derivative, binds specifically and irreversibly to the platelet P2RY12 purinergic receptor, inhibiting ADP-mediated platelet activation and aggregation [Article:11127873]; [Article:15199474].

**Drugs**

Home Drugs Science & Research (Drugs) Additional Research Areas

- Science & Research (Drugs)
  - Additional Research Areas
  - Genomics
    - Overview of the Genomics and Targeted Therapy Group
    - Presentations on Genomics
    - Publications on Genomics

**Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling**

Pharmacogenomics can play an important role in identifying responders and non-responders to medications, avoiding adverse events, and optimizing drug dose. Drug labeling may contain information on genomic biomarkers and can describe:

- Drug exposure and clinical response variability
- Risk for adverse events
- Genotype-specific dosing
- Mechanisms of drug action
- Polymorphic drug target and disposition genes

The table below lists FDA-approved drugs with pharmacogenomic information in their labeling. The labeling for some, but not all, of the products includes specific actions to be taken based on the biomarker information. Biomarkers in the table include are not limited to germline or somatic gene variants, functional deficiencies, expression changes, and chromosomal abnormalities.

This table does not include non-human genetic biomarkers (e.g., viral or bacterial) i.e., microbial variants that influence sensitivity to anti-infectives; biomarkers that are used solely for diagnostic purposes unless they are linked to drug activity or used to identify a specific subset in whom prescribing information differs (e.g., for genetic diseases). Therapeutic areas do not necessarily reflect the FDA review division.

Pharmacogenomic information can appear in different sections of the labeling. Relevant sections of the labeling with such information are noted in the last column of the table. For more information on the relevance of information in various parts of drug labeling (e.g. Indications and Usage, Dosage and Administration, Boxed Warning, etc.), please refer to the appropriate labeling guidance. For information on the FDA's initiative to improve prescription drug labeling, visit the FDA/CDER Learn website.

**Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling**

Drug	Therapeutic Area	HUGO Symbol	Referenced Subgroup	Labeling Sections
Abacavir	Infectious Diseases	HLA-B	HLA-B*5701 allele carriers	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information
Ado-Trastuzumab Emtrastine	Oncology	ERBB2	HER2 protein overexpression or gene amplification positive	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions,

# DRUGBANK

Open Data Drug & Drug Target Database



Home Browse Search Downloads About Help Tools Contact Us

DrugBank version 4.0 beta is now online for public preview! [Take me to the beta site now.](#)

Search:   [Help / Advanced](#)

The DrugBank database is a unique bioinformatics and cheminformatics resource that combines detailed drug (i.e. chemical, pharmacological and pharmaceutical) data with comprehensive drug target (i.e. sequence, structure, and pathway) information. The database contains 6825 drug entries including 1541 FDA-approved small molecule drugs, 150 FDA-approved biotech (protein/peptide) drugs, 86 nutraceuticals and 5082 experimental drugs. Additionally, 4323 non-redundant protein (i.e. drug target/enzyme/transporter/carrier) sequences are linked to these drug entries. Each DrugCard entry contains more than 150 data fields with half of the information being devoted to drug/chemical data and the other half devoted to drug target or protein data.

DrugBank is supported by [David Wishart](#), Departments of [Computing Science & Biological Sciences](#), [University of Alberta](#).

DrugBank is also supported by [The Metabolomics Innovation Centre](#), a Genome Canada-funded core facility serving the scientific community and industry with world-class expertise and cutting-edge technologies in metabolomics.

[More about DrugBank](#)

### Tweets

- Wishart Lab** @WishartLab 4 Dec  
DrugBank 4.0 beta is now online at [beta.drugbank.ca](#). Still work to do but feedback is appreciated! #drugbank #pharmacology #pharmacy  
Expand
  - Wishart Lab** @WishartLab 16 Jun  
You can now browse Reactions ([drugbank.ca/reactions](#)) in DrugBank; data is in BETA. Feedback appreciated, more data coming soon! #drugbank  
Expand
- [Load More](#)
- Compose new Tweet...

### Recent Comments

PEOPLE RECENT POPULAR

#### Recent Comments



[Vivian Law](#)

Hi Franci, Thanks for the comment! The correct ATC code for cyclophosphamide is L01AA01. We're finishing up an upgrade to the database right now and will remove L01DB07 from the DrugCard. Cheers...

[DrugBank\\_Cyclophosphamide \(DB00531\) · 4 months ago](#)

# DRUGBANK

Open Data Drug & Drug Target Database



Home Browse Search Downloads About Help Tools Contact Us

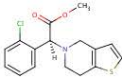
DrugBank version 4.0 beta is now online for public preview! [Take me to the beta site now](#)

Search:  Search [Help / Advanced](#)

[Identification](#) [Taxonomy](#) [Pharmacology](#) [Pharmacoeconomics](#) [Properties](#) [References](#) [Interactions](#) [0 Comments](#)

[targets \(1\)](#) [enzymes \(8\)](#) [transporters \(1\)](#) Show Drugs with Similar Structures for  All  drugs

## Identification

Name	<b>Clopidogrel</b>				
Accession Number	<b>DB00758</b> (APRD00444)				
Type	small molecule				
Groups	approved, nutraceutical				
Description	Clopidogrel, an antiplatelet agent structurally and pharmacologically similar to ticlopidine, is used to inhibit blood clots in a variety of conditions such as peripheral vascular disease, coronary artery disease, and cerebrovascular disease. Clopidogrel is sold under the name Plavix by Sanofi and Bristol-Myers Squibb. The drug is an irreversible inhibitor of the P2Y12 adenosine diphosphate receptor found on the membranes of platelet cells. Clopidogrel use is associated with several serious adverse drug reactions such as severe neutropenia, various forms of hemorrhage, and cardiovascular edema.				
Structure	 <a href="#">Download: MOL   SDF   SMILES   InChI</a> <a href="#">Display: 2D Structure   3D Structure</a>				
Synonyms	SR-25990C				
Salts	<ul style="list-style-type: none"><li>Clopidogrel Bisulfate</li></ul>				
Brand names	<table><thead><tr><th>Name</th><th>Company</th></tr></thead><tbody><tr><td>Plavix</td><td>Sanofi</td></tr></tbody></table>	Name	Company	Plavix	Sanofi
Name	Company				
Plavix	Sanofi				



Interactions

Drug	Interaction
<a href="#">Bortezomib</a>	Moderate CYP2C19 Inhibitors like bortezomib may decrease serum concentrations of the active metabolite(s) of Clopidogrel. Avoid concurrent use of moderate CYP2C19 inhibitors with clopidogrel whenever possible. If such a combination must be used, monitor closely for evidence of reduced clinical response to clopidogrel.
<a href="#">Drotrecogin alfa</a>	Antiplatelet agents such as clopidogrel may enhance the adverse/toxic effect of Drotrecogin alfa. Bleeding may occur. Increase monitoring for signs/symptoms of bleeding during concomitant therapy. If possible, avoid use of drotrecogin within 7 days of use of any IIb/IIIa antagonists, higher dose aspirin (more than 650 mg/day), or use of other antiplatelet agents.
<a href="#">Esomeprazole</a>	Esomeprazole may decrease serum concentrations of the active metabolite(s) of clopidogrel. Due to the possible risk for impaired clopidogrel effectiveness with this combination, clinicians should carefully consider the need for concurrent esomeprazole therapy in patients receiving clopidogrel. Monitor response to clopidogrel closely when using clopidogrel with esomeprazole. Whether there are differences among individual proton pump inhibitors is unclear. Other acid-lowering therapies (e.g., H2-receptor antagonists, antacids, etc.) do not appear to share this interaction with clopidogrel.
<a href="#">Etravirine</a>	Clopidogrel, when used concomitantly with etravirine (a CYP2C19 inhibitor), may experience a decrease in the serum concentrations of its active metabolites. Caution and close monitoring for decreased efficacy of clopidogrel is recommended.
<a href="#">Ginkgo biloba</a>	Additive anticoagulant/antiplatelet effects may increase bleed risk. Concomitant therapy should be avoided.
<a href="#">Lansoprazole</a>	Lansoprazole may decrease serum concentrations of the active metabolite(s) of clopidogrel. Due to the possible risk for impaired clopidogrel effectiveness with this combination, clinicians should carefully consider the need for concurrent lansoprazole therapy in patients receiving clopidogrel. Monitor response to clopidogrel closely when using clopidogrel with lansoprazole. Whether there are differences among individual proton pump inhibitors is unclear. Other acid-lowering therapies (e.g., H2-receptor antagonists, antacids, etc.) do not appear to share this interaction with clopidogrel.
<b>Drug Interactions</b>	
<a href="#">Omeprazole</a>	Omeprazole may decrease serum concentrations of the active metabolite(s) of clopidogrel. Clopidogrel prescribing information recommends avoiding concurrent use with omeprazole, due to the possibility that combined use may result in decreased clopidogrel effectiveness.
<a href="#">Pantoprazole</a>	Pantoprazole may decrease serum concentrations of the active metabolite(s) of clopidogrel. Due to the possible risk for impaired clopidogrel effectiveness with this combination, clinicians should carefully consider the need for concurrent pantoprazole therapy in patients receiving clopidogrel. Monitor response to clopidogrel closely when using clopidogrel with pantoprazole. Whether there are differences among individual proton pump inhibitors is unclear. Other acid-lowering therapies (e.g., H2-receptor antagonists, antacids, etc.) do not appear to share this interaction with clopidogrel.
<a href="#">Rabeprazole</a>	Rabeprazole may decrease serum concentrations of the active metabolite(s) of clopidogrel. Due to the possible risk for impaired clopidogrel effectiveness with this combination, clinicians should carefully consider the need for concurrent rabeprazole therapy in patients receiving clopidogrel. Monitor response to clopidogrel closely when using clopidogrel with rabeprazole. Whether there are differences among individual proton pump inhibitors is unclear. Other acid-lowering therapies (e.g., H2-receptor antagonists, antacids, etc.) do not appear to share this interaction with clopidogrel.
<a href="#">Rivaroxaban</a>	Antiplatelet agents such as clopidogrel may enhance the anticoagulant effect of rivaroxaban. Avoid concurrent use of clopidogrel with rivaroxaban unless the anticipated benefits outweigh the risks of bleeding. Canadian rivaroxaban labeling recommends avoiding concurrent use with any antiplatelet agent, while the U.S. rivaroxaban labeling recommends caution and increased monitoring if used with any other antiplatelet agent. Any combined use should only be undertaken with increased monitoring for evidence of bleeding.
<a href="#">Trepstinil</a>	The prostacyclin analogue, Trepstinil, increases the risk of bleeding when combined with the antiplatelet agent, Clopidogrel. Monitor for increased bleeding during concomitant therapy.
<a href="#">Warfarin</a>	Increased bleed risk may occur as a result of additive anticoagulant effects. Increase monitoring for signs and symptoms of bleeding during concomitant therapy.
<b>Food Interactions</b>	
Not Available	