

טבלה 1. טיפול ב- MAVACAMTEN ע"פ פרופיל גנטי וטיפול בתרופות נוספות

מטופלים שהם poor metabolizers ב-	מטופלים שהם intermediate, normal or rapid metabolizers ב-CYP2C19	סטטוס ה-CYP2C19 אינו ידוע
לא טיפול בתרופות שצפויות להשפיע על הפרמקוקינטיקה של mavacamten		
מנה יומית התחלתית 2.5 מ"ג	5 מ"ג	5 מ"ג, ניתן לשקול 2.5 מ"ג
מטופלים בתרופות שהן משרנים (inducers) בינוניים- חזקים של CYP2C19 ו/או משרנים בינוניים או חזקים של CYP3A4		
השפעה קלינית	מפחיתים יעילות mavacamten	מפחיתים יעילות mavacamten
המלצות	התווית נגד ל-mavacamten במידה ומטופל שהיה יציב תחת טיפול ב-mavacamten מפסיק טיפול במאקטבים, יש להפחית מינון mavacamten במדרגה אחת ¹	התווית נגד ל-mavacamten במידה ומטופל שהיה יציב תחת טיפול ב-mavacamten מפסיק טיפול במאקטבים, יש להפחית מינון mavacamten במדרגה אחת ¹
דוגמאות למשרנים חזקים של CYP3A4 ו/או מאקטבים בינוניים-חזקים של CYP2C19	Rifampin, carbamazepine, phenytoin, apalutamide, efavirenz, enzalutamide, ivosidenib, lumacaftor and ivacaftor, mitotane, St. John's wort (hypericum ²), dipyron (Optalgin) ³	
דוגמאות למשרנים בינוניים של CYP3A4	bosentan, cenobamate, darafenib, etravirin, phenobarbital, dipyron (Optalgin) ³	
מטופלים בתרופות שהן מעכבים בינוניים של CYP2C19		
השפעה קלינית	לא משנים משמעותית ריכוזי mavacamten	עלולים להעלות ריכוזי mavacamten ועלולים להעלות סיכון לתופעות לוואי
המלצות	ללא שינוי	התווית נגד ל-mavacamten ¹ במידה ואין חלופות ניתן לשקול להתחיל מינון ב-5 מ"ג במטופלים יציבים על טיפול ב-mavacamten יש להפחית מדרגה אחת במינון ¹

Cannabidiol, cenobamate, felbamate, voriconazole, omeprazole (40 mg/day),			דוגמאות למעכבים בינוניים של CYP2C19
מטופלים בתרופות שהן מעכבים חזקים של CYP2C19			
מעלים ריכוזי mavacamten ועלולים להעלות סיכון לתופעות לוואי	מעלים ריכוזי mavacamten ועלולים להעלות סיכון לתופעות לוואי	לא משנים משמעותית ריכוזי mavacamten	השפעה קלינית
התווית נגד ל-mavacamten ניתן לשקול להתחיל במינון של 2.5 מ"ג במטופלים יציבים על טיפול ב-mavacamten יש להפחית 2 מדרגות במינון ⁴	התווית נגד ל-mavacamten ניתן לשקול להתחיל במינון של 2.5 מ"ג במטופלים יציבים על טיפול ב-mavacamten יש להפחית 2 מדרגות במינון ⁴	לא שנוי	המלצות
Fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine,			דוגמאות למעכבים חזקים של CYP2C19
מטופלים בתרופות שהן מעכבים חזקים של CYP3A4			
עלולים להעלות ריכוזי mavacamten ועלולים להעלות סיכון לתופעות לוואי	לא משנים משמעותית ריכוזי mavacamten	מעלים ריכוזי mavacamten ועלולים להעלות סיכון לתופעות לוואי	השפעה קלינית
התווית נגד	אין צורך בהפחתת מינון	התווית נגד	המלצות
Clarithromycin, itraconazole, parconazole, ritonavir, darunavir, lopinavir, voriconazole, loperamide, cobicistat, grapefruit juice			דוגמאות למעכבים חזקים של CYP3A4
מטופלים בתרופות שהן מעכבים בינוניים של CYP3A4 או מעכבים חלשים של CYP2C19			
עלולים להעלות ריכוזי mavacamten וסיכון לתופעות לוואי	לא משנים משמעותית ריכוזי mavacamten	מעלים ריכוזי mavacamten ועלולים להעלות סיכון לתופעות לוואי	השפעה קלינית
להתחיל במינון של 2.5 מ"ג במטופלים יציבים על טיפול ב-mavacamten יש להפחית מדרגה אחת במינון ¹	אין צורך בהפחתת מינון	להתחיל במינון של 2.5 מ"ג במטופלים יציבים על טיפול ב-mavacamten יש להפחית מדרגה אחת במינון ¹	המלצות
Erythromycin, fluconazole, miconazole, amiodarone, diltiazem, dronedarone, imatinib			דוגמאות למעכבים בינוניים של CYP3A4
Omeprazole (20 mg/day)			דוגמאות למעכבים חלשים של CYP2C19

¹ הפחתת מינון יומי במדרגה אחת: הפחתה מ-10 מ"ג ל-5 מ"ג, או עצירת הטיפול אם המטופל נוטל 2.5 מ"ג

² תלוי מינון. אין התווית נגד ל-mavacamten במטופלים הנוטלים עד 500 מ"ג ביום hypericum (Remotiv) אולם יש לוודא יעילות של הטיפול ב-mavacamten

³ מתן 3 ג' ליום של dipyrone במשך שבוע מגביר משמעותית את הפעילות של CYP2C19 ושל CYP3A4 (Bachmann et al., 2021). אינדוקציה משמעותית של CYP3A4 דווחה כבר לאחר יומיים של מתן dipyrone במינון 3 ג' ליום (Breithaupt et al., 2023) וככל הנראה גם במנות נמוכות יותר (מעל 1.25 ג' ביום; Watermeyer et al., 2024). לא ידוע מהי המנה הבטוחה של dipyrone במטופלים ב-mavacamten

⁴ הפחתת מינון יומי בשתי מדרגות: הפחתה מ-10 מ"ג ל-2.5 מ"ג, או עצירת הטיפול אם המטופל נוטל 5 מ"ג או פחות

הערות

- יש להמנע משילוב מעכבי CYP3A4 ו-CYP2C19 בכל פרופיל גנטי.
- במידה ומופסק טיפול בתרופה מעכבת במטופל יציב תחת טיפול ב-mavacamten יש לנטר באופן תקופתי אקו לב ולשקול עליה במינון.
- במידה ומופסק טיפול בתרופה מאקטבת במטופל יציב תחת טיפול ב-mavacamten יש להפחית את המינון של mavacamten בדרגה אחת, לנטר באופן תקופתי אקו לב ולשקול ירידה במינון ע"פ ממצאי בדיקת האקו.
- הדוגמאות למאקטבים ולמעכבים הן רשימות חלקיות. יש לבחון את ההשפעה על CYP2C19 ועל CYP3A4 של כל אחת מהתרופות האחרות שנלקחות ע"י החולה.

מקורות

- a. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>, 22.03.2025
- b. https://mohpublic.z6.web.core.windows.net/IsraelDrugs/Rishum01_17_264741824.pdf 22.03.2025
- c. Fabrizio Ricci et al, Managing drug–drug interactions with mavacamten: A focus on combined use of antiarrhythmic drugs and anticoagulants, Heart Rhythm 2025;22:510–525

- d. Chiang M, et al, Drug-Drug Interaction Potential of Mavacamten with Oral Contraceptives: Results from a Clinical Pharmacokinetic Study and a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *J Clin Pharmacol*. 2023 Nov;63(11):1275-1282. doi: 10.1002/jcph.2298.
- e. Louis Lebreton et al, French- Speaking Network of Pharmacogenetics (RNPGx) Recommendations for Clinical Use of Mavacamten, *Clin Pharmacol Ther* 2025 .Feb;117(2):387-397. doi: 10.1002/cpt.3502

מקורות

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>, Accessed 22.03.2025
2. https://mohpublic.z6.web.core.windows.net/IsraelDrugs/Rishum01_17_264741824.pdf Accessed 22.03.2025
3. Ricci F, Molinari LV, Mansour D, Galanti K, Vagnarelli F, Renda G, Gallina S, Owens A, Luzum JA, Olivotto I, Khanji MY, Chahal AA. Managing drug-drug interactions with mavacamten: A focus on combined use of antiarrhythmic drugs and anticoagulants. *Heart Rhythm*. 2025 Feb;22(2):510-525. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.11.041.
4. Lebreton L, Boyer JC, Lafay-Chebassier C, Hennart B, Baklouti S, Cunat S, Vilquin P, Medard Y, Gautier-Veyret E, Laffitte-Redondo C, Verstuyft C, Ait Tayeb AEK, Haufroid V, Wils J, Lamoureux F, Evrard A, Davaze-Schneider J, Ben-Sassi M, Picard N, Quaranta S, Ayme-Dietrich E; French-Speaking Network of Pharmacogenetics (RNPGx). French-Speaking Network of Pharmacogenetics (RNPGx) Recommendations for Clinical Use of Mavacamten. *Clin Pharmacol Ther*. 2025 Feb;117(2):387-397. doi: 10.1002/cpt.3502.
5. Bansal S, Zamarripa CA, Spindle TR, Weerts EM, Thummel KE, Vandrey R, Paine MF, Unadkat JD. Evaluation of Cytochrome P450-Mediated Cannabinoid-Drug Interactions in Healthy Adult Participants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023 Sep;114(3):693-703. doi: 10.1002/cpt.2973. 37313955; PMID: PMC11059946.
6. Breithaupt MH, Krohmer E, Taylor L, Körner E, Hoppe-Tichy T, Burhenne J, Foerster KI, Dachtler M, Huber G, Venkatesh R, Eggenreich K, Czock D, Mikus G, Blank A, Haefeli WE. Time course of CYP3A activity during and after metamizole (dipyrone) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Aug;89(8):2458-2464. doi: 10.1111/bcp.15720.
7. Bachmann F, Duthaler U, Meyer Zu Schwabedissen HE, Puchkov M, Huwyler J, Haschke M, Krähenbühl S. Metamizole is a Moderate Cytochrome P450 Inducer Via the Constitutive Androstane Receptor and a Weak Inhibitor of CYP1A2. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;109(6):1505-1516. doi: 10.1002/cpt.2141.

8. Watermeyer F, Gaebler AJ, Neuner I, Haen E, Hiemke C, Schoretsanitis G, Paulzen M. Discovering interactions in polypharmacy: Impact of metamizole on the metabolism of quetiapine. *Br J Clin Pharmacol.* 2024 Nov;90(11):2793-2801. doi: 10.1111/bcp.16168.
9. CAMZYOS, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214998s000lbl.pdf 03.30.025