

Onderwerp: Braftovi[®]/Mektovi[®] update over:

- Algemene gevoeligheid & infectiegevoeligheid
- Interacties met antivirale middelen
- Ziekenhuislevering

Geachte dokter,
Geachte apotheker,

We kunnen ons voorstellen dat u, uw naaste collega's en uw ziekenhuis de impact van COVID-19 momenteel van heel dichtbij ervaren en veel werkzaamheden gericht zijn op het leveren van kritische zorg aan de getroffen patiënten.

Ook voor mensen met kanker is het een onzekere tijd. Kankerpatiënten behoren tot de risicogroepen voor infectie met het coronavirus omdat bepaalde kankerbehandelingen de weerstand kunnen aantasten.

In deze brief leest u beknopt wat de meest gestelde vragen zijn rondom onze producten Braftovi[®] (encorafenib) en Mektovi[®] (binimetinib) bij behandeling van niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie.

Wij ontvingen reeds enkele vragen rond (algemene) infectiegevoeligheid, interacties met antivirale middelen en levering.

1. Infectiegevoeligheid oncologiepatiënten

De American Society of Clinical Oncology (ASCO) geeft aan dat kankerpatiënten, kankerpatiënten onder kankerbehandeling, ouderen en personen met ernstige chronische ziekten zoals longziekten, diabetes of hartziekten een hoger risico hebben op een COVID-19 infectie.¹

Uit de informatie die momenteel reeds beschikbaar is, is er op dit ogenblik geen reden om de behandeling met encorafenib en binimetinib stop te zetten wanneer de patiënt niet besmet is met het COVID-19 virus. Wanneer er vermoeden is van een COVID-19 infectie, moet een klinische beoordeling uitgevoerd worden op basis van de medische patiëntgeschiedenis om de juiste maatregelen te nemen. In het geval dat de diagnose van een COVID-19 infectie bevestigd is, dient de behandeling tijdelijk gestopt te worden tot de patiënt volledig genezen is.

¹ <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>.

2. Interacties encorafenib en binimetinib met antivirale middelen

Vanwege de mogelijke inzet van antivirale middelen bij de behandeling van COVID-19 is het van belang te weten wat er bekend is m.b.t. mogelijke interacties tussen encorafenib en binimetinib en antivirale middelen.

Binimetinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door UGT1A1-gemedieerde glucuronidering. De omvang van door UGT1A1 gemedieerde interacties tussen geneesmiddelen is waarschijnlijk niet klinisch relevant.²

Voor encorafenib zijn de volgende mogelijke interacties bekend:

Product	Mogelijke interactie	Mogelijke effect en aanbeveling
Chloroquine³	Klassespecifieke interactie: Verlenging QT interval	- Bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die QT-interval kunnen verlengen, is het risico op hartritmestoornissen van het type torsades de pointe verhoogd - Opvolging van de patient of aanpassing(en) vereist
Ritonavir⁴	Ritonavir is een sterke CYP3A4 remmer	- Verhoogde blootstelling encorafenib en mogelijke verhoging toxiciteit. - Gelijktijdig gebruik dient vermeden te worden - Indien gelijktijdig gebruik onvermijdbaar is, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd voor de veiligheid
Remdesivir⁵	Onbekend	Onbekend
Azithromycine³	Klassespecifieke interactie: Verlenging QT interval	- Bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die QT-interval kunnen verlengen, is het risico op hartritmestoornissen van het type torsades de pointe verhoogd - Opvolging van de patient of aanpassing(en) vereist

Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken alvorens deze middelen voor te schrijven.

Met deze informatie hopen we u voorzien te hebben van relevante informatie ten aanzien van mogelijke interacties van encorafenib – binimetinib met anti-COVID-19 medicatie.

De beslissing voor voortzetting, aanpassing of stoppen van de behandeling ligt zoals steeds bij de behandelende arts.

In de bijlage vindt u een overzicht van de belangrijke interactiemogelijkheden met encorafenib en binimetinib.

² SmPC MEKTOVI® (binimetinib) 14/10/2019

³ PHIL (Pharmaceutical Information Library) by APB: <https://phil.apb.be/nl-BE/interactions>

⁴ SmPC BRAFTOVI® (encorafenib) 14/10/2019

⁵ <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761>

3. Levering Braftovi® en Mektovi®

Braftovi® en Mektovi® komen vanuit één centraal leverpunt binnen de Benelux. Strengere grenscontroles en beperktere inzetbaarheid van personeel in het distributiecentrum zorgen momenteel dat de levering van Braftovi® en Mektovi® circa 1 werkdag langer duurt dan u normaal gewend bent.

Mochten hier veranderingen in komen, dan wordt u hierover geïnformeerd.

We beseffen dat dit document mogelijk niet alle vragen beantwoordt.

- Mocht u **aanvullende vragen hebben betreffende onze producten**, neem dan contact op met **Kimberley Vandevelde** (MSL Pierre Fabre Oncology Belux) kimberley.vandevelde@pierre-fabre.com of telefonisch via **+32 494 72 52 19**
- Heeft u **vragen betreffende levering en bestelling van onze producten**, neem dan contact op met **Vincent De Laet** (KAM Belgium North) vincent.de.laet@pierre-fabre.com of telefonisch via **+32 470 21 54 60**

We wensen u en uw collega's veel sterkte toe in deze hectische tijd.

Met vriendelijke groeten,

Het team Pierre Fabre Oncology



Elwyn Goudswaard
Business Unit Director Benelux
Pierre Fabre Oncology



Gerhard ten Hoor
Medical Manager Benelux
Pierre Fabre Oncology

Bijlage

- **Encorafenib** wordt voornamelijk gemetaboliseerd door **CYP3A4**.⁶

Effecten andere geneesmiddelen op encorafenib:		
	Mogelijk effect	Aanbeveling
Sterke CYP3A4 remmer	Verhoogde blootstelling encorafenib en mogelijke verhoging toxiciteit	<ul style="list-style-type: none"> - Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden - Indien gelijktijdig gebruik onvermijdbaar is, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd voor de veiligheid
Matige CYP3A4 remmer	Verhoogde blootstelling encorafenib	<ul style="list-style-type: none"> - Met voorzichtigheid toedienen - Wanneer gelijktijdig toegediend, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd voor de veiligheid
Matige CYP3A4 inductor	Kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van encorafenib	<ul style="list-style-type: none"> - Alternatieven zonder of met minimaal CYP3A4 inductie potentieel dienen overwogen te worden
Effecten encorafenib op andere geneesmiddelen:		
	Mogelijk effect	Aanbeveling
CYP3A4 substraten ⁷	Gelijktijdig gebruik kan leiden tot verhoogde toxiciteit of verlies van werkzaamheid van CYP3A4 substraten	Met voorzichtigheid gelijktijdig toedienen
UGT1A1 substraten ⁸	UGT1A1 substraten kunnen verhoogde blootstelling hebben bij gelijktijdige toediening	Met voorzichtigheid gelijktijdig toedienen
Substraten van transporteiwit & P-gp substraten ⁹	Substraten kunnen verhoogde blootstelling hebben bij gelijktijdige toediening	Met voorzichtigheid gelijktijdig toedienen

⁶ SmPC BRAFTOVI® (encorafenib) 14/10/2019

⁷ Encorafenib is zowel een remmer als inductor van CYP3A4.

⁸ Encorafenib is een remmer van UGT1A1.

⁹ Encorafenib remt mogelijk een aantal transporters.

- **Binimetinib** wordt voornamelijk gemetaboliseerd via een **UGT1A1 gemedieerde glucuronidering**. De mate van geneesmiddelinteracties gemedieerd door UGT1A1 is waarschijnlijk niet klinisch relevant.¹⁰

Effecten van andere geneesmiddelen op binimetinib:		
	Mogelijk effect	Aanbeveling
UGT1A1 inductoren	Waarschijnlijk niet klinisch relevant	Met voorzichtigheid gelijktijdig toedienen
UGT1A1 remmers	Waarschijnlijk niet klinisch relevant	Met voorzichtigheid gelijktijdig toedienen
CYP1A2 inductoren	Kan blootstelling binimetinib verminderen, wat kan leiden tot verminderde werkzaamheid	Niet beschreven
P-gp transport inductoren	Kan blootstelling binimetinib verminderen, wat kan leiden tot verminderde werkzaamheid	Niet beschreven
Effecten van binimetinib op andere geneesmiddelen:		
	Mogelijk effect	Aanbeveling
CYP1A2 substraten ¹¹	Niet beschreven	Voorzichtigheid is geboden wanneer het wordt gebruikt met gevoelige substraten
Gevoelige OAT3 substraten ¹²	Niet beschreven	Voorzichtigheid is geboden wanneer het wordt gebruikt met gevoelige substraten

¹⁰ SmPC MEKTOVI® (binimetinib) 14/10/2019

¹¹ Binimetinib is een mogelijke inductor van CYP1A2

¹² Binimetinib is een zwakke remmer van OAT3