

# Combinación de encorafenib/ binimetinib Terapia para el Melanoma

Una herramienta de enfermería de la Iniciativa de enfermería para el melanoma  
(MNI)

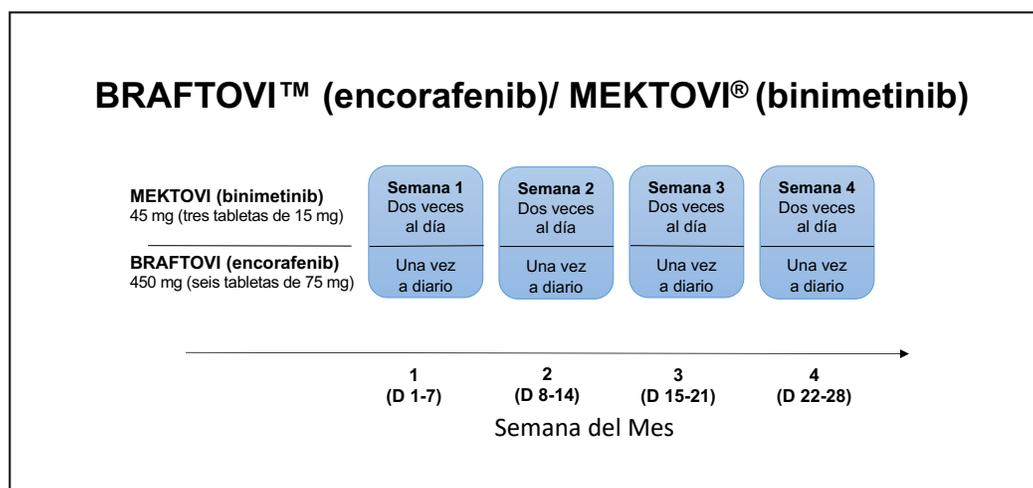
La terapia combinada de encorafenib (Braftovi™)/binimetinib (Mektovi®) está indicada para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K. Encorafenib es un inhibidor de algunas formas mutadas de la cinasa BRAF, incluidas BRAF V600E y V600K. Aproximadamente la mitad de los pacientes con melanoma tienen una forma mutada de la proteína BRAF en su(s) tumor(es). Binimetinib es un inhibidor de MEK1 y MEK2. La terapia combinada con inhibidores de BRAF/MEK se asocia con una respuesta tumoral superior y una mejor supervivencia del paciente en comparación con la terapia con inhibidores de BRAF como agente único (vemurafenib o encorafenib). Esta combinación de inhibidores de BRAF/MEK de segunda generación, encorafenib/binimetinib, se desarrolló para optimizar las propiedades farmacológicas en términos de eficacia mejorada (mayor actividad frente al tumor) y tolerabilidad (disminución de los efectos no deseados).

Este documento es parte de un conjunto de herramientas destinado a ayudar a las enfermeras a optimizar la atención de los pacientes con melanoma que reciben terapias diana frente al melanoma.

# DOSIFICACIÓN/ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Ambos fármacos, encorafenib y binimetinib se administran vía oral. La dosis de binimetinib es 45 miligramos (3 comprimidos de 15mg) dos veces al día y la dosis de encorafenib, 450 miligramos (seis capsulas de 75mg) una vez al día (ver esquema). Los fármacos deben tomarse a la misma hora y se mantienen hasta progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable

- Si el paciente olvida una dosis de encorafenib o binimetinib, instruya a los pacientes de la siguiente manera:
  - » Binimetinib: No tome una dosis olvidada si es dentro de las 6 horas de la próxima dosis. En su lugar, espere y tome la dosis a la hora habitual.
  - » Encorafenib: no tome una dosis olvidada si es dentro de las 12 horas posteriores a la fecha de vencimiento de la siguiente dosis. En su lugar, espere y tome la dosis a la hora habitual.
  - » NO se debe tomar una dosis doble de binimetinib o encorafenib para compensar la dosis olvidada
  - » No tome una dosis adicional de binimetinib o encorafenib si se producen vómitos durante o después de la administración. Continuar con la siguiente dosis a la hora habitual.



- Encorafenib y binimetinib deben ser administrados con o sin comida. Estos medicamentos se pueden mantener a temperatura ambiente.
- Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total superior a 1,5 y menor o igual a 3 × ULN y cualquier AST) o grave (niveles de bilirrubina total superiores a 3 × ULN y cualquier AST), se debe administrar binimetinib a una dosis de 30 mg BID en lugar de de 45 mg BID

En general, se deben evitar los inhibidores de CYP3A4 fuertes o moderados mientras se toma encorafenib. Si es inevitable el uso concomitante a corto plazo de un inhibidor de CYP3A4, reduzca la dosis de encorafenib a un tercio (p. ej., de 450 a 150 mg) para el uso concomitante con un inhibidor potente. Reducir la dosis de encorafenib a la mitad (p. ej., de 450 mg a 225 mg) para el uso concomitante con un inhibidor moderado. Cuando suspenda el inhibidor de CYP3A4, espere de 3 a 5 semividas de eliminación del inhibidor antes de reanudar la dosis anterior de encorafenib.

El fuerte potencial interactivo de encorafenib con medicamentos metabolizados por CYP3A4 requiere una consideración especial. La reconciliación de medicamentos es un proceso esencial y continuo. Los médicos de oncología deben trabajar en estrecha colaboración con el farmacéutico y atención primaria al evaluar los medicamentos utilizados para otras afecciones, seleccionando agentes con el menor potencial de interacción y empleando documentación exhaustiva.

# EFFECTOS SECUNDARIOS Y SU MANEJO

- Los posibles efectos adversos (AE) relacionados con el tratamiento deben discutirse con los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes deberían ser informados de la importancia de comunicar cambios de su salud que pueden reflejar un AE relacionado con el tratamiento
- Los AE más comunes asociados con encorafenib / binimetinib fueron fatiga (experimentada por el 43% de los pacientes), náusea (41%), Diarrea (36%), vómitos (30%), abdominal dolor (28%), y artralgias (26%)

Los EA asociados con el tratamiento con encorafenib/binimetinib pueden clasificarse generalmente en los que son más comunes (pero típicamente de gravedad leve a moderada) y los EA menos comunes pero graves o únicos. La Tabla 1 muestra los EA comunes y menos comunes pero graves o únicos asociados con encorafenib/binimetinib, así como otros AA (Apéndices 1 y 2).

**Tabla 1. Orientación sobre el manejo de eventos adversos asociados con encorafenib/binimetinib**

Categoría	Efectos adverso	Guía de tratamiento (Apéndice Número)
Más común (que ocurre en ≥15% de pacientes)	Fatiga . . . . .	2
	Gastrointestinal	
	• Diarrea . . . . .	2
	• Náusea . . . . .	2
	• Vómitos . . . . .	2
	• Abdominal dolor . . . . .	2
	• Estreñimiento . . . . .	2
	Articulación/dolor muscular	
	• Artralgias . . . . .	2
	• Miopatía . . . . .	2
	Trastornos piel . . . . .	1
	• Hiperqueratosis . . . . .	1
	• Erupción . . . . .	1
	• Piel seca . . . . .	1
	Dolor de cabeza . . . . .	2
	Toxicidad ocular . . . . .	1
	• Discapacidad visual . . . . .	1
	• Retinopatía serosa/DEPR . . . . .	1
	Pirexia . . . . .	2
	Hemorragia . . . . .	2
Mareo . . . . .	2	

**Tabla 1. Orientación sobre el manejo de eventos adversos asociados con encorafenib/binimetinib (Continuación)**

Categoría	Efecto adverso	Tratamiento Guía (Apéndice Número)
Menos común ( $\leq 10\%$ ) pero grave o único para inhibidores BRAF/MEK	Nuevos cánceres primarios (cutáneos y no cutáneo) . . . . .	1
	Cardiovascular (FEV <sub>i</sub> reducido) . . . . .	1
	• Tromboembolismo venoso (pulmonar o trombosis venosa profunda)	
	• Prolongación QTc	
	hipersensibilidad . . . . .	2
	paresia facial . . . . .	1
	Hepatotoxicidad . . . . .	2
	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis . . . . .	2
	Pancreatitis . . . . .	2
	Paniculitis . . . . .	2
Pirexia . . . . .	2	
Rabdomiolisis . . . . .	2	
Uveítis . . . . .	1	

Los AE graves y, a veces, moderados, se tratan comúnmente mediante interrupciones o suspensiones de dosis (Tabla 2). En ciertos casos, la derivación aun especialista (p.ej, cardiología, dermatología, o oftalmología) sería recomendable.

**Tabla 2. Reducciones de dosis recomendadas para Encorafenib/binimetinib\***

<b>Encorafenib</b>	<b>Reducción de dosis Desde 450 miligramos, oral Una vez al día a</b>
Primera reducción de dosis Reducción de la segunda dosis Subsecuente modificación	300 mg por vía oral una vez al día 200 miligramos oral, diario Discontinuar permanentemente si incapaz de tolerar 200 miligramos una vez al día
<b>Binimetinib</b>	<b>Reducción de dosis Desde 45 miligramos, Oral, Dos veces al día a</b>
Primera reducción de dosis Subsecuente modificación	30 miligramos oralmente dos veces al día Discontinuar permanentemente si incapaz de tolerar 30 miligramos dos veces al día

\*Si se suspende binimetinib por cualquier motivo, la dosis de encorafenib debe reducirse a 300 mg o menos hasta que se reanude binimetinib. Además, cuando se administra con binimetinib, no es necesario modificar la dosis de encorafenib para neoplasias malignas cutáneas primarias nuevas; acontecimientos oculares distintos de uveítis, iritis e iridociclitis; enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis; disfunción cardíaca; elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK); rabdomiolisis; y tromboembolismo venoso

# MENSAJES IMPORTANTES

- Antes de comenzar la terapia dirigida, los pacientes que recibieron previamente inmunoterapia deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar posibles toxicidades superpuestas. Se observan varios EA tanto con la terapia dirigida como con la inmunoterapia y pueden resultar en toxicidades acumulativas
- Las posibles interacciones farmacológicas son un componente importante del tratamiento con encorafenib/binimetinib
  - » Además de las interacciones con los inhibidores/inductores de CYP3A4, encorafenib puede interactuar negativamente con otros medicamentos para prolongar el intervalo QT. Es importante identificar estos medicamentos para que no se usen concomitantemente y/o se modifiquen las dosis de los medicamentos de manera adecuada.
  - » Para pacientes en edad fértil, se deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 30 días posteriores a la última dosis de la combinación. Las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz porque encorafenib puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces.
  - » Se debe alentar a los pacientes a que una sola farmacia surta todos sus medicamentos para garantizar la familiaridad con la lista completa de medicamentos y evitar problemas de polifarmacia.
- Los pacientes deben ser vistos por un dermatólogo antes de comenzar el tratamiento, cada 2 meses durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento.
- Debido al potencial de cardiomiopatía, evalúe la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento, después de 1 mes de tratamiento y luego cada 2 a 3 meses durante el tratamiento. No se ha establecido la seguridad de binimetinib en pacientes con FEVI por debajo del 50 % o por debajo del límite inferior normal institucional. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular deben ser monitoreados de cerca cuando sean tratados con binimetinib.

# MENSAJES IMPORTANTES

(CONTINUACIÓN)

- Los nuevos cánceres de piel a menudo se presentan inicialmente como una nueva verruga, una llaga en la piel, una protuberancia rojiza que sangra o no cicatriza y/o como un cambio en el tamaño o el color de un lunar. Se debe informar a los pacientes sobre esta asociación y recomendarles que informen inmediatamente al equipo de atención médica sobre cualquier cambio en la piel.
- Aconseje a los pacientes que tomen fotografías de cualquier cambio en la piel para documentarlos.
- Tenga cuidado si cambia a encorafenib/binimetinib desde otro régimen de combinación de inhibidores de BRAF/MEK debido a una pirexia intolerable, ya que puede ocurrir pirexia recurrente.
- Algunos pacientes desarrollan cambios en la visión de inicio agudo dentro de las 12 a 36 horas posteriores al inicio de la combinación de encorafenib/binimetinib. Este suele ser un efecto transitorio asociado con binimetinib. Sin embargo, si los cambios en la visión no se resuelven en un día más o menos, se justifica una evaluación adicional. Es importante informar a los pacientes sobre este potencial efecto secundario temprano y la importancia de un control cuidadoso.
- Esta combinación de inhibidores de BRAF/MEK, el BRAFi (encorafenib) se administra UNA VEZ al día, mientras que el MEKi (binimetinib) se administra DOS VECES al día

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS

**P.** Los pacientes a menudo me preguntan cómo saber si el medicamento está funcionando. ¿Qué puedo decirles?

**R.** Puede informar a los pacientes que el equipo de oncología los verá regularmente para realizar un examen físico, evaluar los síntomas y revisar los laboratorios. Además, el equipo realizará exploraciones de imagen cada 8 a 12 semanas para evaluar la respuesta a la terapia.

Pídeles a sus pacientes que lleven un diario de sus síntomas y posibles efectos adversos que podrían estar experimentando con esta terapia. Díales que también pueden notar ciertos síntomas, como que el dolor comienza a disminuir, lo que podría significar que sus tumores están comenzando a reducirse.

**P.** Si es necesario suspender binimetinib por algún motivo, ¿cómo se debe ajustar la dosis de encorafenib?

**R.** Cuando se suspende binimetinib, la dosis de encorafenib debe reducirse a 300 mg diarios o menos hasta que se reanude binimetinib. Esto se debe a que encorafenib, cuando se administra solo, se asocia con un mayor riesgo de ciertos eventos adversos (como reacciones dermatológicas) que cuando se administra junto con binimetinib..

**P.** ¿Cuánto tiempo permanecerán los pacientes en tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK?

**R.** Lo más probable es que los pacientes continúen la terapia mientras su enfermedad responda y toleren el tratamiento. Durante los ensayos clínicos, se suspendió el tratamiento por progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable no manejada con vacaciones del fármaco o reducción de dosis

# PREGUNTAS Y RESPUESTAS

(CONTINUACIÓN)

## P. ¿Qué neoplasias cutáneas debemos vigilar?

**R.** El uso de inhibidores de BRAF se ha asociado con nuevos tumores malignos primarios. Las neoplasias malignas cutáneas incluyen carcinomas de células escamosas (y una variante conocida como queratoacantomas), carcinomas basocelulares y nuevos melanomas primarios. En el ensayo de colorectal, se produjeron carcinomas cutáneos de células escamosas/queratoacantomas en el 2,6 % de los pacientes, mientras que los carcinomas de células basales ocurrieron en el 1,6% de los pacientes que recibieron encorafenib en combinación con binimetinib. La mediana de tiempo de aparición de tumores cutáneo escamoso carcinoma/queratoacantomas era 5.8 meses.

Por estas razones, se recomiendan evaluaciones dermatológicas antes del inicio del tratamiento, cada 2 meses durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento con encorafenib/binimetinib. La piel dañada por el sol (p. ej., la cabeza y el cuello, las manos) es un lugar común para que se produzcan nuevos tumores malignos cutáneos. Los carcinomas de células escamosas suelen aparecer como manchas rojas escamosas o lesiones ulceradas con bordes elevados y una depresión central. Los queratoacantomas suelen ser lesiones en forma de cúpula, simétricas, parecidas a un volcán, rodeadas por una pared lisa de piel inflamada, con una capa de escamas de queratina y desechos. Las lesiones sospechosas deben extirparse con evaluación dermatopatológica. No es necesario modificar la dosis para neoplasias malignas cutáneas primarias nuevas.

# RECURSOS PARA PACIENTES

**Melanoma España**

<http://www.melanomaespana.es/>

## RISORSE AGGIUNTIVE

Czupryn M, Cisneros J. BRAF/MEK inhibitor therapy: consensus statements from the faculty of the Melanoma Nursing Initiative on managing adverse events and potential drug interactions. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(suppl):11-29.

Davis ME. Ocular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43:235-243. doi:10.1188/16.ONF.235-243

de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17:57. doi:10.1007/s11864-016-0434-0

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:603-615.

Koelblinger P, Theurigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2018;30:125-133.

Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15:281-301.

Rubin KM. Care and management of unique toxicities associated with MAPK pathway-targeted therapies in patients with advanced melanoma. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21:699-709.

Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7:122-136.

Haga clic aquí para descargar planes de acción para personalizar para sus pacientes. Estos materiales se encuentran actualmente alojados juntos en esta misma página web.

# APPENDIX 1

Los CSP por toxicidad de piel, cardiotoxicidad, y toxicidades oculares referenciado aquí se encuentran en la sección CSP en la página en español del sitio web de MNI ([TheMelanomaNurse.org](http://TheMelanomaNurse.org)).

Ellos Contiene información por todos los BRAF/MEK inhibidores

Haga clic en el enlace a continuación para acceder a los CSP, que también se pueden imprimir desde los sitio:

Estos materiales se encuentran actualmente alojados juntos en esta misma página web.

## APPENDIX 2

### Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en “cuidado paso a paso” para encorafenib/binimetinib

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de consulta / manejo
Artralgias/mialgias	Dolor en las articulaciones hinchazón o rigidez; cansancio; pérdida de fuerza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Educar al paciente sobre los síntomas de las articulaciones; apoyo estándar (analgesia y antiinflamatorios)</li> <li>Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para toxicidad recurrente grado 2 (dolor moderado, limitando instrumental AVD) o primer evento grado 3 (dolor severo y autocuidado AVD limitaciones)</li> <li>O suspender de forma permanente binimetinib y encorafenib para Grado 4 (consecuencias que amenazan la vida); reanudar cuando AE se resuelve a Grado 0-1; suspender permanentemente binimetinib y encorafenib por recurrencia grado 3 o 4</li> <li>Derivar a especialista para minimizar la posibilidad de daño permanente</li> </ul>
Colitis	Dolor abdominal/ sangrado mucosidad en las heces, hinchazón	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluar causas infecciosas, no infeccioso, o relacionado con la enfermedad</li> <li>Vigilancia estrecha en pacientes con inmunoterapia previa que hubieran desarrollado colitis.</li> <li>Terapia soporte: dieta astringente e hidratación</li> <li>Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas ante toxicidad recurrente grado 2 (dolor abdominal; sangre o moco en heces; limitación instrumental AVD) o primera aparición Grado 3 (dolor abdominal intenso; signos de irritación peritoneal, dolor, hinchazón)</li> <li>Suspender permanentemente binimetinib y encorafenib ante toxicidad grado 4 (potencialmente mortal); reanudar cuando AE se resuelve a Grado 0-1; suspensa permanentemente binimetinib y encorafenib para el Grado 3 recurrente o Grado 4</li> </ul>
Estreñimiento/ dolor abdominal	Heces poco frecuentes/ dificultad para defecar, dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentar líquidos, fibra, laxantes. Valorar pruebas para evacuar intestino obstrucción</li> <li>Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para toxicidad recurrente grado 2 (persisten síntomas de estreñimiento o dolor limitando AVD instrumentales) o primera ocurrencia Grado 3 (estreñimiento con necesidad de evacuado, dolor abdominal grave)</li> <li>Suspender permanentemente binimetinib y encorafenib por Calificación 4 (consecuencias que amenazan la vida); reanudar cuando AE se resuelve a Grado 0-1; discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib para toxicidad recurrente grado 3 o Grado 4</li> </ul>

## Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en “cuidado paso a paso” para encorafenib/binimetinib

(Continuación)

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de consulta / manejo
Diarrea	Heces blandas y acuosas; mayor frecuencia y urgencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar causa infecciosa, no infeccioso, o relacionado con la enfermedad</li> <li>• Terapia de soporte; dieta astringente e hidratación</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para grado recurrente 2 (aumento de 4-6 deposiciones/día sobre el valor inicial;; limitación AVD instrumentales) o primera aparición de Grado 3 (aumento de <math>\geq 7</math> deposiciones/día sobre la línea de base; incontinencia; aumento severo en el rendimiento de la ostomía; limitando autocuidado AVD)</li> <li>• Discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib por toxicidad grado 4 (consecuencias que amenazan la vida); reanudar cuando AE se resuelve a Grado 0-1; discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib para toxicidad recurrente grado 3 o Grado 4</li> </ul>
Edema	Hinchazón de extremidades, etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para grado recurrente 2 (hinchazón moderado; limitación de las AVD instrumentales) o primera aparición de grado 3 (grave hinchazón,</li> <li>• Discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib para toxicidad recurrente grado 3</li> </ul>
Toxicidad embrionario-fetal	-----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Binimetinib y encorafenib pueden causar daño fetal. Las mujeres y los hombres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con encorafenib/binimetinib y durante al menos 30 días después de la última dosis de encorafenib/binimetinib</li> </ul>
Paresia facial	Los músculos de la cara parecen aflojarse o debilitarse; puede ser bilateral o unilateral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descartar causa infecciosa, no infeccioso, y relacionado con la enfermedad</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para grado recurrente 2 (síntomas moderados; limitando las AVD instrumentales) o primera aparición de grado 3 (síntomas severos; limitación autocuidado AVD)</li> <li>• Discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib por toxicidad recurrente grado 3</li> </ul>
Fatiga	Agotamiento no aliviado por descanso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preguntar a los pacientes sobre el nivel de energía; descartar otras causas, incluidas infección, progresión de la enfermedad y anomalías hematológicas y bioquímicas; soporte estándar</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib para la fatiga recurrente que no se alivia con el descanso (y que limita las AVD instrumentales, Grado 2) y la primera aparición de Grado 3 (síntomas graves, que limita las AVD de cuidado personal)</li> <li>• Suspender de forma permanente binimetinib y encorafenib para recurrencia de grado 3</li> </ul>

## Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en “cuidado paso a paso” para encorafenib/binimetinib

(Continuación)

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de consulta / manejo
Dolor de cabeza	Dolor y/o cambio en visión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ser multifactorial. Para síntomas severos, podría involucrar sangrado en el cerebro, hipertensión no controlada, deshidratación, progresión SNC u otras causas; considerar resonancia magnética y evaluar control de hipertensión</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para grado recurrente 2 (dolor moderado; limitación instrumental AVD) o primera aparición grado 3 (dolor severo; limitando autocuidado AVD)</li> <li>• Discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib para toxicidad recurrente grado 3</li> </ul>
Hemorragia	Roja o negra/alquitranado, sangre en orina, dolores de cabeza, tos o vómitos con sangre, dolor abdominal, sangrado vaginal no habitual, fatiga, mareos o debilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento soporte; intervención médica indicada.</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para grado recurrente 2 (sangrado moderado) o primera aparición de Grado 3 (sangrado severo requiriendo transfusión o actuación radiológica, endoscópica o quirúrgica)</li> <li>• Discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib para toxicidad grado 4 (consecuencias que amenazan la vida); reanudar cuando AE se resuelve a Grado 0-1; discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib para toxicidad recurrente grado 3 o Grado 4</li> </ul>
Hepatotoxicidad	Dolor abdominal o hinchazón; piel u ojos amarillentos; orina oscura; moretones con facilidad; pérdida de apetito; cansado o débil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar LFT basal y mensual durante el tratamiento según clínica.</li> <li>• Evaluar otras causas, como medicamentos concomitantes (suplementos y hierbas), infección, así como enfermedad en progresión</li> <li>• Suspender binimetinib en primera aparición grado 3/4 (transaminasas o fosfatasa alcalina &gt;5x ULN, bilirrubina &gt;3x ULN) y discontinuar permanentemente si no ha mejorado dentro de 4 semanas</li> <li>• Suspender binimetinib por toxicidad grado 2 de AST o ALT (transaminasas &gt;3x ULN, fosfatasa alcalina &gt;2,5x ULN, o bilirrubina &gt;1,5x ULN) si no mejoría en 2 semanas; si mejora a Grado 0/1 o pretratamiento/nivel basal, reanudar con la misma dosis</li> <li>• Suspender encorafenib por grado 2 persistente (más de 4 semanas) (transaminasas &gt;3 x ULN, fosfatasa alcalina &gt;2,5x ULN, o bilirrubina &gt;1,5x ULN) hasta que mejore a grado 0/1; reanudar en mismo Dosis</li> <li>• Suspender encorafenib por toxicidad grado 3/4 (transaminasas o fosfatasa alcalina &gt;5x ULN, bilirrubina &gt;3x ULN) y discontinuar permanentemente si no mejora a grado 0/1 en 4 semanas o por Grado 4 recurrente</li> </ul>

## DetECCIÓN Y MANEJO DE AE Y ANOMALÍAS DE LABORATORIO NO INCLUIDO EN “CUIDADO PASO A PASO” PARA ENCORAFENIB/BINIMETINIB

(Continuación)

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de consulta / manejo
Reacción de hipersensibilidad	Hinchazón, desmayo, erupción, eritema, anafilaxia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible hospitalización dependiendo de la gravedad</li> <li>• Discontinuar de forma permanente encorafenib para pacientes con reacción grave de hipersensibilidad</li> </ul>
Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis	Dificultad para respirar, tos, fatiga; dificultad para deambular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar otras causas como infección, embolia pulmonar, metastasis pulmonares, derrame pleural, enfermedad pulmonar</li> <li>• Considerar radiografía de tórax y gasometría para evaluar la situación.</li> <li>• Suspender binimetinib durante 4 semanas para Grado 2 (sintomático; limitante instrumental AVD); si mejora a grado 0/1, reanudar con reducción de dosis; si no se resuelve dentro de 4 semanas, discontinuar permanentemente binimetinib</li> <li>• Discontinuar permanentemente binimetinib para Grado 3/4 (síntomas severos; limitar las AVD de autocuidado; oxigenoterapia indicada o situación respiratoria que pone en peligro la vida; compromiso que requiere traqueotomía/intubación)</li> <li>• Suspender encorafenib durante un máximo de 4 semanas para el grado 2 recurrente o la primera aparición de grado 3; retrase o suspenda permanentemente encorafenib para el Grado 4; reanudar cuando AE se resuelve en Grado 0/1</li> <li>• Discontinuar permanentemente encorafenib por toxicidad recurrente grado 3 o grado 4</li> </ul>
Náuseas/vómitos	Vómitos, náuseas, RUQ o LUQ dolor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría indicar hepatotoxicidad, metástasis en SNC; controlar LFT/lipasa/amilasa; ofrecer terapia de soporte</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para grado recurrente 2 (ingesta oral disminuida o 3-5 episodios de vómitos en 24 horas) o primera ocurrencia de Grado 3 (ingesta inadecuada o ≥6 episodios de vómitos en 24 horas)</li> <li>• Permanentemente discontinuar o retener binimetinib y encorafenib por Calificación 4 (consecuencias que amenazan la vida); reanudar cuando AE se resuelve en Grado 0/1; suspender permanentemente binimetinib y encorafenib por recurrencia Calificación 3 o Grado 4</li> </ul>
Pancreatitis	Dolor abdominal superior; fiebre, pulso acelerado, náuseas vómitos, sensibilidad abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descartar causa infecciosa, no infeccioso, o relacionado con la enfermedad</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para grado recurrente 2 (sintomático; limitando instrumental AVD) o primera aparición de grado 3 (síntomas graves; limitando autocuidado AVD) o suspender de forma permanente binimetinib y encorafenib para Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales); reanudar cuando AE resuelve a Grado 0/1</li> <li>• Discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib para toxicidad recurrente de grado 3 o grado 4</li> </ul>

## Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en “cuidado paso a paso” para encorafenib/binimetinib

(Continuación)

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de consulta / manejo
Pirexia	Temperatura elevada, escalofríos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de soporte</li> <li>• Evaluar tratamientos previos o historia previa de pirexia (pudo ser recurrente)</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib hasta 4 semanas para casos recurrentes Grado 2 (fiebre 38,5 °C a 40,0 °C); levemente sintomática, limitación instrumental AVD) o primera ocurrencia de grado 3 (fiebres 38,5 °C–40,0 °C) que es moderadamente sintomático, limitando autocuidado AVD)</li> <li>• Discontinuar permanentemente o suspender binimetinib y encorafenib para grado 4 (fiebre que es muy sintomático, fallo renal agudo, Hipotensión que requiere hospitalización. consecuencias potencialmente mortales); reanudar cuando AE se resuelve a Grado 0/1</li> <li>• Discontinuar permanentemente binimetinib y encorafenib para toxicidad recurrente grado 3 o grado 4.</li> </ul>
Rabdomiolisis	Dolor, debilidad muscular, vómitos, confusión, color oscuro de orina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medir los niveles de creatinquinasa (CPK)</li> <li>• Terapia de soporte e hidratación intravenosa</li> <li>• Dependiendo de la situación clínica, suspenda binimetinib o encorafenib durante 4 semanas para cualquier elevación de CPK asintomática de Grado 4 (&gt;10x ULN) o cualquier elevación de CPK con síntomas o con insuficiencia renal. Reanudar cuando AE se resuelve en Grado 0/1; si no se resuelve en 4 semanas, suspenda permanentemente binimetinib y encorafenib</li> </ul>
tromboembolismo venoso	<p>Dolor, hinchazón, enrojecimiento, calor cerca de una vena profunda, trombosis en un miembro</p> <p>Dolor de pecho, corazón acelerado, dificultad</p> <p>Respiratoria, mareos o pérdida de conciencia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar Dímero D, pruebas de imagen como TAC o angio-TAC</li> <li>• Suspender binimetinib y encorafenib para trombosis venosa profunda no complicada o embolia pulmonar; si no mejora a Grado 0/1, suspenda permanentemente binimetinib</li> <li>• Dependiendo de la situación, para la embolia pulmonar potencialmente mortal (Grado 4), suspenda permanentemente binimetinib y encorafenib</li> </ul>