

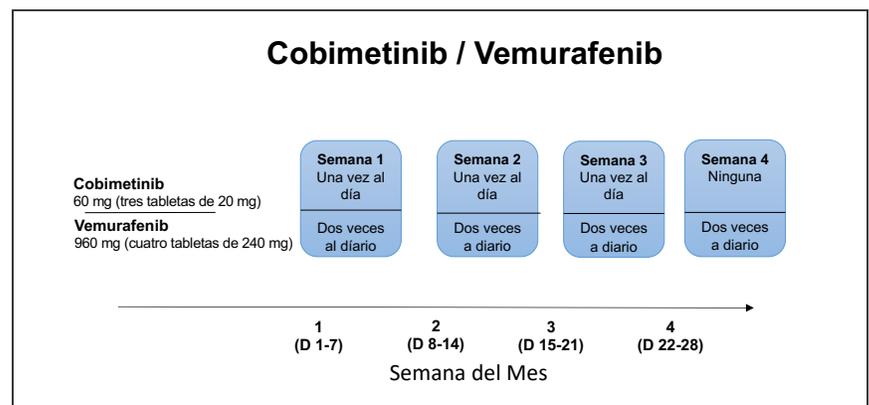
Terapia Combinada de Cobimetinib/ Vemurafenib Para el Melanoma: Una Herramienta de Enfermería de la Iniciativa de Enfermería Para el Melanoma

Cobimetinib (Cotellic®) /vemurafenib (Zelboraf®) están indicados para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico portadores de una mutación BRAF V600E o V600K. Cobimetinib es un inhibidor de MEK1 y MEK2 y vemurafenib es un inhibidor de algunas formas mutadas de la quinasa de BRAF, incluida BRAF V600E. Aproximadamente la mitad de los pacientes con melanoma tienen una forma mutada de la proteína BRAF en sus tumores. La combinación de inhibidores de BRAF/MEK se asocia con una respuesta tumoral superior y una mejoría en la supervivencia del paciente en comparación con la terapia con un inhibidor de BRAF como agente único. Usando la combinación también se reduce la aparición de tumores cutáneos secundarios a la terapia inhibidora de BRAF.

Este documento es parte de una herramienta destinada a ayudar a enfermeras en la optimización y cuidado de pacientes con melanoma candidatos a estas nuevas terapias con inhibidores de BRAF/MEK.

DOSIFICACIÓN/ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS

- Para el melanoma avanzado, tanto cobimetinib como vemurafenib son fármacos administrados por vía oral. Cobimetinib se administra en dosis de 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) una vez al día durante 3 semanas, seguido de 1 semana de descanso, y vemurafenib 960 miligramos (cuatro comprimidos de 240 mg cada uno) dos veces al día, por un total de 1920 mg, de forma continuada (ver esquema). La dosis de cobimetinib puede tomarse al mismo tiempo que una de las de vemurafenib. El tratamiento se debe tomar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.



- Si los pacientes olvidan una dosis de cobimetinib o vemurafenib, ajustar como sigue:
 - » Cobimetinib: No tomar la medicación y continuar con la siguiente toma en el horario previsto.
 - » Vemurafenib: Una dosis olvidada se puede tomar hasta 4 horas antes de la siguiente dosis
 - » NO se debe tomar una dosis doble de cobimetinib o vemurafenib para compensar la dosis olvidada.
- Cobimetinib y vemurafenib pueden ser administrados con o sin comida. Los comprimidos de vemurafenib deberían no ser aplastadas o masticados
- En general, se deben evitar los inhibidores de CYP3A4 potentes o moderados mientras se toma cobimetinib. Si es inevitable el uso concomitante a corto plazo de un inhibidor moderado de CYP3A4, reduzca la dosis de cobimetinib de 60 a 20 mg. Después de suspender el inhibidor de CYP3A4, reanudar la dosis anterior de cobimetinib 60 mg
- En general, se deben evitar los inductores potentes de CYP3A4 mientras se toma vemurafenib. Si es inevitable el uso concomitante de un inductor potente de CYP3A4, aumente la dosis de vemurafenib en 240 mg (un comprimido). Después de suspender el inductor de CYP3A4 durante 2 semanas, reanudar la dosis de vemurafenib tomada antes de iniciar el inductor potente de CYP3A4

EFECTOS SECUNDARIOS Y SU MANEJO

- Los posibles eventos adversos (AE) relacionados con el tratamiento deben discutirse con los pacientes antes del inicio de la terapia con cobimetinib /vemurafenib. Los pacientes deberían ser informados de la importancia de informar inmediatamente de síntomas que puedan reflejar un AE relacionado con el tratamiento.
- AE asociados con el tratamiento con cobimetinib /vemurafenib pueden clasificarse generalmente en aquellos que son AE más comunes (pero típicamente de gravedad leve a moderada) y menos comunes pero graves. La tabla 1 muestra los AE más frecuentes y menos comunes y los graves asociados con cobimetinib /vemurafenib (Apéndices 1 y 2)

Tabla 1. AE asociados con cobimetinib/vemurafenib

Categoría del AE	Ejemplos	Guía de tratamiento (Numero Apéndice)
Más frecuente	Fiebre/pirexia	1
	Escalofríos.	2
	Edema	2
	Dolor de cabeza	2
	Gastrointestinal	2
	- Diarrea	
	- Náusea & vómitos	
	- Estreñimiento/ dolorabdominal	
Toxicidades de la piel (erupción/fotosensibilidad) . . .	1 & 2	
Artralgias/mialgias	2	
Fatiga/cansancio	2	
Menos común pero grave	Nuevos tumores primarios.	1
	- Cutáneo (p. ej., de células basales o carcinoma de células escamosas queratocantoma , nuevo melanoma)	
	- No cutáneo	1
	Toxicidad ocular	1
	Cardiovascular	
	- Miocardiopatía (LVEFI)	1
	- Hemorragia	2
	- Tromboembolismo venoso (embolia pulmonar trombosis venosa profunda)	
	- anemia hemolítica	2
	Colitis y perforación gastrointestinal	2
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	2	
Toxicidad renal.	2	

EFFECTOS ADVERSOS Y SU MANEJO

(CONTINUACIÓN)

- Efectos adversos graves o algunos moderados requieren de interrupciones, incluso suspensiones del tratamiento. En ciertos casos, la derivación a cardiología, dermatología, o oftalmología es necesaria.

Tabla 2: Reducciones de dosis recomendadas para cobimetinib/vemurafenib

Cobimetinib	Reducción de dosis Desde 60 miligramos, vía oral, Una vez al día a
Primera reducción de dosis Segunda reducción de dosis Subsecuente modificación	40 miligramos, via oral, una vez al dia 20 miligramos, via oral, una vez al dia Discontinuar si es incapaz de tolerar 20 miligramos una vez al dia
Vemurafenib	reducción de dosis Desde 960 miligramos, vía oral, Dos veces dos veces al día, a
Primera reducción de dosis Segunda reducción de dosis Subsecuente modificación	720 mg por vía oral dos veces al día 480 miligramos vía oral dos veces al día Discontinuar si es incapaz de tolerar 480 miligramos dos veces al dia

MENSAJES IMPORTANTES

- Antes de comenzar la terapia diana, los pacientes que hayan recibido previamente inmunoterapia deben ser monitorizados estrechamente para detectar precozmente posibles toxicidades que pueden acontecer con ambos tratamientos y que pueden resultar en acúmulo de AE. Las posibles interacciones farmacológicas son un componente importante del tratamiento con cobimetinib/vemurafenib para el melanoma.
 - » Además de las interacciones con los inhibidores/inductores de CYP3A4, cobimetinib/vemurafenib 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
 - » 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 deberían ser vistos por un dermatólogo antes de comenzar el tratamiento, cada 2 meses durante el tratamiento, y como mucho, 7 meses después de discontinuar su tratamiento.
- Los nuevos cánceres de piel a menudo se presentan inicialmente como una nueva verruga, una llaga en la piel o un bulto rojizo que sangra o como un lunar que cambia de tamaño o color. Los pacientes deberían ser conscientes de esta asociación y aconsejados para acudir de inmediato a médico de referencia.
- Aconsejar documentar con fotografías sus lesiones para poder mostrarlas y hacer un seguimiento con su dermatólogo

PREGUNTAS & RESPUESTAS

P. Los pacientes preguntan cómo se puede conocer si el fármaco está funcionando, ¿qué les puedo decir?

R. Puede informar a los pacientes que el equipo de oncología los visitará regularmente, al menos una vez al mes, para realizar un examen físico y revisar los datos de las analíticas y los síntomas de la enfermedad. Además, su equipo realizará exploraciones de reestadificación cada 8 a 12 semanas para evaluar la respuesta a la terapia. Su médico solicitará un nivel de LDH, que es una prueba de laboratorio que actúa como marcador de melanoma y puede ayudar a evaluar la respuesta del paciente al tratamiento.

Pídales a sus pacientes que lleven un diario de sus síntomas y posibles eventos adversos que podrían estar experimentando con esta terapia. Dígalos a los pacientes que también pueden notar que ciertos síntomas, como el dolor, comienza a disminuir, lo que podría significar que su(s) tumor(es) está(n) comenzando a reducirse.

P. ¿Cuánto tiempo deben tomar los pacientes esta terapia?

R. Lo más probable es que los pacientes continúen la terapia si su enfermedad responde a la terapia y toleran los efectos secundarios. Durante los ensayos clínicos, los pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento fueron aquellos que presentaban progresión de la enfermedad o toxicidades moderadas o graves que afectaban su calidad de vida y requerían interrupciones persistentes del fármaco, reducción de la dosis o suspensión.

RECURSOS PARA PACIENTES

Melanoma España

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

RECURSOS ADICIONALES

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

Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15:218-301.

Rubin KM. Care and management of unique toxicities associated with MAPK pathway-targeted therapies in patients with advanced melanoma. *Clin J Oncol Nurs*. In press.

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 para toxicidad cutánea, cardiotoxicidad y toxicidad ocular a los que se hace referencia aquí se encuentran en la sección CSP en la página en español del sitio web de MNI (TheMelanomaNurse.org). Contienen información para todos los inhibidores de BRAF/MEK.

Haga clic en el enlace a continuación para acceder a los CSP, que también se pueden imprimir desde el 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 cobimetinib /vemurafenib

Evento adverso	Sintomas comunes	Guía de consulta/manejo*
Artralgias/mialgias	Dolor en Articulación hinchazón, o rigidez, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> • Preguntar a los pacientes sobre los síntomas en articulaciones; apoyo estándar (analgesia y medicamentos antiinflamatorios) • Anticipe la suspensión del tratamiento para grado 2 intolerable (dolor moderado, limitación de las AVD instrumentales) o grado 3 (dolor intenso y limitaciones de las AVD del autocuidado)
Escalofríos	Sensación de temblor/frío en ausencia de fiebre	<ul style="list-style-type: none"> • Preguntar sobre los síntomas, incluidos los síntomas relacionados con reacciones febriles graves • Anticipe la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (temblores moderados) o el Grado 3 (escalofríos intensos o prolongados que no responden a los narcóticos)
Estreñimiento/abdominal dolor	Deposiciones infrecuentes/dificultad para defecar, dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar líquidos; fibra; laxantes, Considerar pruebas para evaluar la obstrucción intestinal • Anticipe la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (síntomas persistentes de estreñimiento o dolor moderado que limita las AVD instrumentales) o Grado 3/4 (estreñimiento con evacuación manual indicada, dolor abdominal intenso o consecuencias potencialmente mortales)
Edema	Hinchazón de extremidades, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Anticipe la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (inflamación moderada, limitación de las AVD instrumentales) o el Grado 3 (inflamación grave, desviación importante del contorno anatómico)
toxicidad fetal	—	<ul style="list-style-type: none"> • Cobimetinib y vemurafenib pueden causar daño fetal. Las mujeres y los hombres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con cobimetinib/vemurafenib y durante 2 semanas después de la última dosis de cobimetinib o vemurafenib (lo que se tome más tarde)
Fatiga	Agotamiento implacable no aliviado por descanso	<ul style="list-style-type: none"> • Preguntar a los pacientes sobre el nivel de energía; evaluar posible contribución de factores, incluso infección, enfermedad en progresión, anomalías analíticas; dar apoyo estándar • Prever suspensión del tratamiento por fatiga no aliviado por descanso y limitando AVD (Grado 2/3)

Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en “Cuidado Paso a Paso” para cobimetinib /vemurafenib

(Continuación)

Evento adverso	Síntomas comunes	Guía de consulta/manejo*
Dolor de cabeza	Dolor y/o cambios en la visión	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser multifactorial. Para síntomas severos, podría estar relacionado con sangrado en el cerebro, hipertensión descontrolada, deshidratación, progresión en SNC, otras causas; considerar resonancia magnética y evaluaciones la hipertensión • Anticipe la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (dolor moderado) o el Grado 3 (dolor intenso, que limita las actividades cotidianas del autocuidado)
Hemorragia	Heces rojas o negras/ alquitranadas, sangre en la orina, dolores de cabeza, tos o vómitos con sangre, dolor abdominal, inusual sangrado vaginal, fatiga mareo o debilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyo estándar; Intervención médica indicada • Anticipe la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (hemorragia moderada) o el Grado 3/4 (hemorragia grave que requiere transfusión o intervención radiológica, endoscópica u quirúrgica o consecuencias potencialmente mortales)
Hepatotoxicidad	Dolor abdominal o hinchazón; piel o ojos amarillentos; orina oscura; hematomas, pérdida de apetito; sentimiento de cansancio o debilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar LFT al inicio y mensualmente durante el tratamiento o según indicación clínica • Anticipe la suspensión del tratamiento con cobimetinib en la primera aparición de Grado 4 (>20x límite superior de lo normal [LSN] para transaminasas y fosfatasa alcalina; >10x LSN para bilirrubina) e interrupción permanente si no mejora en 4 semanas • Anticipar la suspensión del tratamiento con vemurafenib para el grado 2 intolerable (transaminasas >3x ULN, alcalino fosfatasa >2,5x ULN, o bilirrubina >1,5x ULN) o grado 3/4 (transaminasas o fosfatasa alcalina >5x ULN, bilirrubina >3x LSN) e interrupción permanente si no se recupera el Grado 0-1 o evento recurrente Grado 4
Reacción de hipersensibilidad	Hinchazón, sensación desmayo, erupción, eritema, anafilaxia	<ul style="list-style-type: none"> • Posible hospitalización • Anticipar la suspensión inmediata y permanente de vemurafenib en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves

Detección y manejo de AE y anomalías de laboratorio no incluido en “Cuidado Paso a Paso” para cobimetinib /vemurafenib

(Continuación)

Evento adverso	Sintomas comunes	Guía de consulta/manejo*
Náuseas, vómitos	Vómitos, náuseas, RUQ o LUQ dolor	<ul style="list-style-type: none"> • Puede indicar hepatotoxicidad; comprobar LFT/lipasa/amilasa; proporcionar atención medica estándar • Anticipe la suspensión del tratamiento para el Grado 2 intolerable (ingesta oral disminuida o 3-5 episodios de vómitos en 24 horas) o Grado 3/4 (ingesta oral inadecuada o ≥ 6 episodios de vómitos en 24 horas o consecuencias potencialmente mortales)
Sensibilización a la radiación	Reacción inflamatoria de la piel en áreas tratadas con radiación.	<ul style="list-style-type: none"> • Use vemurafenib con precaución en pacientes con radioterapia previa o en curso o aquellos que serán candidatos para este tratamiento; aconsejar a los pacientes que informen si han recibido radioterapia o planean recibirla
Renal toxicidad	Disminución de la orina, sangre en orina, hinchazón de los tobillos, disminución de apetito	<ul style="list-style-type: none"> • Medir la creatinina sérica antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento; controlar la función renal • Anticipar la suspensión del tratamiento con Grado 2 intolerable (eGFR o CrCl de 59 a 30 ml/min) o Grado 3/4 (eGFR o CrCl ≤ 29 ml/min)
<p>*Cuando se requiera suspender el tratamiento, reanude la terapia a un nivel de dosis más bajo después de la mejora a Grado 0 a 1. Suspender de forma permanente las terapias dirigidas en caso de eventos de Grado 2 persistentes e intolerables, eventos de Grado 3 persistentes y eventos de Grado 4 persistentes o recurrentes, a menos que se especifique lo contrario.</p>		