
 <p><b>IRCCS "Giovanni Paolo II"</b> PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center"><b>Consenso informato per la somministrazione di trattamento con erlotinib</b></p> <p align="center">Allegato 15 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 1/7</p>
---	---	---

La/il sottoscritta/o \_\_\_\_\_

nato a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_

dichiara di essere stato informato/a in modo chiaro e comprensibile dal Dott. \_\_\_\_\_  
con il farmaco **erlotinib**.

Dichiara inoltre di essere stato informato/a sul tipo di trattamento, sulle modalità della somministrazione e sui possibili effetti collaterali correlati al trattamento stesso.

Il presente modulo di consenso informato verrà rilasciato in copia al paziente che è pregato di farlo visionare al proprio medico di medicina generale, al fine di condividere il percorso terapeutico del suo assistito; in particolare il medico di medicina generale dovrà essere informato dei potenziali eventi avversi derivanti dalla terapia e dalle potenziali interazioni farmacologiche, al fine di favorire l'opportuna riconciliazione terapeutica nel caso di terapie concomitanti assunte dal paziente.

#### **Indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione**

Erlotinib è indicato nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR).



Erlotinib è indicato anche nel trattamento di pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico. Nei pazienti con tumori senza mutazioni attivanti dell'EGFR, Tarceva è indicato quando altre opzioni di trattamento non sono considerate idonee.

La dose giornaliera raccomandata di erlotinib è di 150 mg da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo.

È importante smettere di fumare, in quanto è stato dimostrato che il fumo di sigaretta riduce l'esposizione a erlotinib del 50-60 %.

#### **Effetti indesiderati**

Reazioni avverse molto comuni ( $\geq 1/10$ ) sono: infezioni, anoressia, perdita di peso, neuropatia, cefalea, cheratocongiuntivite secca, dispnea, tosse, diarrea, vomito, nausea, stomatite, dolore addominale, dispepsia, flatulenza, alterazioni del test di funzionalità epatica, eruzione cutanea, prurito, affaticamento, piressia, brividi febbrili; astenia, aumento degli enzimi epatici, generalmente di grado lieve o moderato.

 <p><b>IRCCS "Giovanni Paolo II"</b> PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center"><b>Consenso informato per la somministrazione di trattamento con erlotinib</b></p> <p align="center">Allegato 15 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 2/7</p>
---	---	--

Reazioni avverse comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) sono: cheratite, congiuntivite, epistassi, sanguinamento gastrointestinale, alopecia, pelle secca, paronichia, follicolite, acne/dermatite acneiforme, screpolature della pelle, insufficienza renale.

Reazioni avverse non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) sono: alterazioni delle ciglia (tra cui ciglia in crescita, crescita eccessiva ed ispessimento delle ciglia), malattia interstiziale polmonare, perforazioni gastrointestinali, irsutismo, alterazione delle sopracciglia, unghie fragili e che si staccano, reazioni cutanee lievi come iperpigmentazione, nefrite, proteinuria.

Reazioni avverse rare ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ): pneumatosi intestinale, insufficienza epatica, epatite, sindrome da eritrodlistesia palmo-plantare.

Reazioni avverse molto rare ( $< 1/10.000$ ): perforazioni della cornea, ulcerazioni uveali, uveite, sindrome di Steven-Johnson, necrosi epidermica tossica.

Frequenza non nota: epatite acuta.

L'eruzione cutanea include la dermatite acneiforme. In generale, l'eruzione cutanea si manifesta come una lieve o moderata eruzione eritematosa e papulosa, che può verificarsi o peggiorare nelle aree esposte al sole. Per i pazienti esposti al sole, possono essere consigliati indumenti protettivi e/o l'uso di creme solari (ad es. contenenti minerali).

La diarrea può portare alla disidratazione, all'ipokaliemia e all'insufficienza renale. Informi immediatamente il medico curante nel caso si manifestino diarrea grave o persistente, nausea, vomito o anoressia, in quanto questi disturbi possono portare a disidratazione.

### **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**



Erlotinib è un inibitore potente del CYP1A1 e un inibitore moderato del CYP3A4 e del CYP2C8, nonché un forte inibitore della glucuronazione *in vitro* da parte dell'UGT1A1. Non è nota la rilevanza fisiologica della forte inibizione del CYP1A1.

La somministrazione contemporanea di ciprofloxacina, un inibitore moderato del CYP1A2, aumenta l'esposizione a erlotinib; si deve procedere con cautela nel somministrare ciprofloxacina o potenti inibitori del CYP1A2 (ad es. fluvoxamina) in associazione con Erlotinib. In caso si osservino reazioni avverse correlate ad Erlotinib, il dosaggio di Erlotinib può essere ridotto.

Erlotinib può ridurre la biodisponibilità di substrati prototipici del CYP3A4, quali midazolam ed eritromicina (la biodisponibilità orale di midazolam può essere ridotta fino al 24 %).

I pazienti con ridotti livelli di espressione dell'UGT1A1 o con alterazioni genetiche della glucuronazione (ad esempio la malattia di Gilbert) possono presentare un aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina e devono essere trattati con cautela.

Erlotinib viene metabolizzato nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP1A2. Anche il metabolismo extraepatico, mediato dal CYP3A4 nell'intestino, dal CYP1A1 nel polmone e dal CYP1B1 nel

 <p><b>IRCCS "Giovanni Paolo II"</b> PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center"><b>Consenso informato per la somministrazione di trattamento con erlotinib</b></p> <p align="center">Allegato 15 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 3/7</p>
---	---	--

tessuto tumorale, fornisce un potenziale contributo alla clearance metabolica di Erlotinib. Sono possibili interazioni con i principi attivi che vengono metabolizzati da questi enzimi o che sono inibitori o induttori di tali enzimi.

Gli inibitori potenti dell'attività del CYP3A4 riducono il metabolismo di erlotinib e fanno aumentare le concentrazioni plasmatiche di erlotinib. Si deve procedere con cautela nel somministrare erlotinib in associazione a un potente inibitore del CYP3A4, come gli antifungini azolici (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo), gli inibitori della proteasi, eritromicina o claritromicina. Se necessario, occorre ridurre la dose di Erlotinib, soprattutto in presenza di tossicità.

Gli induttori potenti dell'attività del CYP3A4 aumentano il metabolismo di erlotinib e riducono significativamente le concentrazioni plasmatiche di erlotinib. Deve essere pertanto evitata la co-somministrazione di erlotinib con induttori del CYP3A4 come la rifampicina. Una riduzione dell'esposizione può verificarsi anche con altri induttori come fenitoina, carbamazepina, i barbiturici o l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Si deve procedere con cautela quando questi principi attivi sono associati a erlotinib. Quando possibile, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi privi di una potente attività induttiva sul CYP3A4.

In pazienti che hanno ricevuto erlotinib sono stati riportati casi di interazione con anticoagulanti derivati cumarinici, incluso warfarin, che hanno determinato un incremento dell'INR e di eventi emorragici, che in alcuni casi sono stati fatali. I pazienti che assumono anticoagulanti derivati cumarinici devono essere monitorati regolarmente in termini di qualsiasi modificazione del tempo di protrombina o dell'INR.

La associazione di erlotinib e di una statina può aumentare il rischio di una miopatia indotta da statina, inclusa la rhabdomiolisi, che è stata osservata raramente.

Erlotinib è un substrato della glicoproteina P; la co-somministrazione di inibitori della glicoproteina P, ad esempio ciclosporina e verapamil, può portare a una alterata distribuzione e/o alterata eliminazione di Erlotinib.



Erlotinib è caratterizzato da una diminuzione di solubilità a valori di pH superiori a 5. I medicinali che alterano il pH del tratto gastro-intestinale superiore possono alterare la solubilità di Erlotinib e di conseguenza la sua biodisponibilità.

Se si considera necessario l'uso di antiacidi in corso di terapia con Erlotinib, questi devono essere assunti almeno 4 ore prima o 2 ore dopo la somministrazione giornaliera della dose di Erlotinib.

### **Gravidanza, fertilità ed allattamento.**

Non ci sono dati adeguati riguardo all'uso di erlotinib nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali non hanno evidenziato teratogenicità o parti anormali. Tuttavia, un effetto negativo sulla gravidanza non può essere escluso in quanto studi su ratti e conigli hanno mostrato una letalità embrio/fetale aumentata (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Si deve raccomandare alle donne in età fertile di evitare la gravidanza durante il trattamento con erlotinib. Durante il trattamento e per almeno 2 settimane dopo la fine del trattamento devono essere usati metodi contraccettivi adeguati. Nelle donne in gravidanza il trattamento va proseguito solo nei casi in cui il potenziale beneficio per la madre superi il rischio per il feto.



 <p><b>IRCCS "Giovanni Paolo II"</b> PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center"><b>Consenso informato per la somministrazione di trattamento con erlotinib</b></p> <p align="center">Allegato 15 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 4/7</p>
---	---	--

Non è noto se erlotinib venga escreto nel latte umano. Non è stato condotto alcuno studio volto a valutare l'impatto di erlotinib sulla produzione di latte o sulla presenza del medicinale nel latte materno. Poiché il danno potenziale per il neonato in allattamento non è noto, si deve raccomandare alle madri di non allattare al seno durante il trattamento con erlotinib e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose.

Gli studi effettuati su animali non hanno evidenziato una ridotta fertilità. Tuttavia, un effetto negativo sulla fertilità non può essere escluso in quanto studi su animali hanno mostrato effetti sui parametri riproduttivi. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

### **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**



Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari; tuttavia, erlotinib non è associato a una compromissione delle capacità mentali.

 <p><b>IRCCS "Giovanni Paolo II"</b> PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center"><b>Consenso informato per la somministrazione di trattamento con erlotinib</b></p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p>
	<p align="center">Allegato 15 Rev. 0</p>	<p align="center">Pag 5/7</p>

La/il sottoscritta/o \_\_\_\_\_

Dichiara, inoltre, che:

1. Sono stata/o informata/o circa le possibili alternative terapeutiche disponibili (benefici teorici e tossicità), esistenti per la mia situazione (stadio) di malattia e sulla possibilità di essere reclutato in studi clinici sperimentali, con i connessi vantaggi e potenziali svantaggi.
2. Sono stata/o informata/o circa la prevedibile evoluzione della mia malattia in assenza delle cure proposte.
3. Il presente modulo è stato lasciato in mio possesso per almeno 24 ore. Ho avuto il tempo per riflettere e la possibilità di porre in proposito tutte le domande che ho ritenuto opportune, ed ho ottenuto in merito risposte che ho compreso appieno e che mi hanno soddisfatto.
4. La presente dichiarazione vale per l'intero ciclo terapeutico, ma so che posso decidere liberamente, in qualsiasi momento, di interrompere il trattamento. Il medico oncologo che mi ha in cura potrà allora informarmi su eventuali altri trattamenti che dovessero prospettarsi in relazione alla mia condizione. Allo stesso modo, qualora nel corso della terapia il medico oncologo ritenesse opportuno interrompere o modificare il trattamento intrapreso in base alle mie mutate condizioni, o alla disponibilità di nuovi risultati, ne sarò tempestivamente informata/o.
5. Sono stata/o informata/o che, nel caso di rifiuto al trattamento considerato ottimale propostomi dal medico, sarà valutato un trattamento antitumorale alternativo (se disponibile), e mi sarà sempre assicurata la continuità dell'assistenza e delle cure di tipo palliativo, con il massimo dell'impegno e professionalità da parte dei medici della struttura che mi ha preso in carico, o affidandomi a centri ad esse dedicate.
6. Sono stata/o informata/o che tutte le informazioni ed i dati che saranno raccolti, in relazione alla mia persona saranno tenute riservate e trattate in conformità al Codice in materia di protezione dei dati personali (D.lgs 196/03, così come modificato dal D.lgs 101/18), in osservanza del Regolamento (U.E.) 2016/679, dei Provvedimenti prescrittivi del Garante (prov. n. 146 del 5 giugno 2019 recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati) nonché alle norme dettate dai Codici di deontologia medica.

 <p><b>IRCCS "Giovanni Paolo II"</b> PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center"><b>Consenso informato per la somministrazione di trattamento con erlotinib</b></p> <p align="center">Allegato 15 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 6/7</p>
---	---	--

Sulla base delle informazioni che mi sono state fornite:

acconsento

non acconsento

ad eseguire il trattamento propositomi.

Luogo e data \_\_\_\_\_

Nome e cognome della/del paziente (a stampatello) \_\_\_\_\_



Firma della/del paziente \_\_\_\_\_

Nome e cognome del medico (a stampatello) \_\_\_\_\_

Firma del Medico \_\_\_\_\_

Firma di un eventuale testimone che ha parimenti ben compreso quanto spiegato dal medico (solo se richiesto dalla/dal paziente) \_\_\_\_\_

**Copia da consegnare al paziente, originale in cartella.**

 <p><b>IRCCS "Giovanni Paolo II"</b> PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center"><b>Consenso informato per la somministrazione di trattamento con erlotinib</b></p> <p align="center">Allegato 15 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 7/7</p>
---	---	--

**REVOCA del Consenso**

In data \_\_\_\_\_ alle ore \_\_\_\_\_ la/il paziente manifesta la propria intenzione di revocare il consenso sopra espresso.

il Medico \_\_\_\_\_ prospetta al paziente (ed ai suoi familiari poiché vi ha consentito) le conseguenze di tale decisione: \_\_\_\_\_

Alle ore \_\_\_\_\_

Il/la paziente

- Revoca il consenso precedentemente manifestato
- NON lo revoca

Firma del Paziente \_\_\_\_\_

Firma del Medico \_\_\_\_\_