

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con lorlatinib</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p>
	<p align="center">Allegato 22 Rev. 0</p>	<p align="center">Pag 1/7</p>

La/il sottoscritta/o _____

nato a _____ il _____

dichiara di essere stato informato/o in modo chiaro e comprensibile dal Dott. _____
con il farmaco **lorlatinib**.

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

Lorlatinib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) non trattati in precedenza con un inibitore di ALK.

Lorlatinib come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK la cui malattia è progredita dopo alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con inibitore della tirosin chinasi (TKI) ALK, oppure dopo crizotinib e almeno un altro TKI ALK.

La dose raccomandata è di 100 mg di lorlatinib assunti per via orale una volta al giorno.

Lorlatinib deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora ogni giorno con o senza cibo

Le compresse devono essere deglutite intere (le compresse non devono essere masticate, schiacciate o divise prima della deglutizione). Non deve essere ingerita alcuna compressa che sia rotta, incrinata o comunque non integra.

Devono essere evitati i prodotti a base di pompelmo.

Il trattamento deve essere proseguito fino alla progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Se una dose di lorlatinib viene saltata, deve essere assunta non appena il paziente si ricorda a meno che non manchino meno di 4 ore alla dose successiva, nel qual caso il paziente non deve assumere la dose dimenticata. I pazienti non devono assumere 2 dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata.

In base alla tollerabilità individuale, potrebbe essere necessario interrompere la somministrazione o ridurre la dose.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con lorlatinib</p> <p align="center">Allegato 22 Rev. 0</p>	 <p>SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 2/7</p>
---	--	---

Lorlatinib deve essere sospeso definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare la dose da 50 mg assunta per via orale una volta al giorno.

Effetti indesiderati

Reazioni avverse molto comuni ($\geq 1/10$): Anemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, effetti sull'umore (compresi disturbo affettivo, labilità affettiva, aggressività, agitazione, rabbia, ansia, disturbo bipolare, umore depresso, depressione, sintomo depressivo, umore euforico, irritabilità, mania, umore alterato, sbalzi d'umore, attacco di panico, alterazione della personalità, stress), effetti cognitivi (amnesia, disturbi cognitivi, demenza, disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, insufficienza mentale, disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività, stato confusionale, delirio, disorientamento, difficoltà nella lettura, neuropatia periferica (compresi sensazione di bruciore, disestesia, formicolio, alterazione dell'andatura, ipoestesia, disfunzione motoria, debolezza muscolare, nevralgia, neuropatia periferica, neurotossicità, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica, paralisi del nervo peroneale, disturbi sensoriali), cefalea, disturbi della vista (inclusi diplopia, fotofobia, fotopsia, visione offuscata, acuità visiva ridotta, compromissione della visione, mosche volanti nel vitreo), ipotensione, diarrea, nausea, stipsi, eruzione cutanea (inclusi dermatite acneiforme, eruzione maculo-papulosa, esantema pruriginoso, eruzione cutanea), artralgie, mialgie (dolore muscolo-scheletrico), edema (inclusi edema generalizzato, edema, edema periferico, gonfiore periferico, gonfiore), stanchezza (astenia, affaticamento).

Reazioni avverse comuni ($\geq 1/100, < 1/10$) sono: iperglicemia, alterazioni dello stato mentale, effetti psicotici (comprese allucinazione uditiva, allucinazione, allucinazione visiva), effetti sulla parola (disartria, linguaggio lento, disturbi della parola), patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche, polmonite (includendo malattia polmonare interstiziale, opacità polmonare, polmonite), proteinuria.

Reazioni avverse non comuni ($\geq 1/1.000, < 1/100$) sono: Prolungamento dell'intervallo PR dell'elettrocardiogramma.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lorlatinib è metabolizzato principalmente da CYP3A4 e uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT)1A4, con minori contributi da CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 e UGT1A3.

Induttori di CYP3A4/5: la somministrazione concomitante con potenti induttori del CYP3A4/5 (ad esempio rifampicina, carbamazepina, enzalutamide, mitotano, fenitoina ed erba di San Giovanni) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib; sono stati anche osservati aumenti di AST e ALT. L'uso concomitante di un potente induttore del CYP3A4/5 e lorlatinib è controindicato. L'uso concomitante di modafinil (induttore moderato del CYP3A4/5) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di lorlatinib.

Inibitori di CYP3A4/5: la somministrazione concomitante di lorlatinib con potenti inibitori del CYP3A4/5 (ad es. boceprevir, cobicistat, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, troleandomicina, voriconazolo, ritonavir, paritaprevir in associazione con ritonavir e ombitasvir e/o dasabuvir, e ritonavir in combinazione con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib. Anche i prodotti a base di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di lorlatinib e devono essere evitati. Deve essere considerato un medicinale concomitante alternativo con meno potenziale di inibizione del CYP3A4/5. Se un potente

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con lorlatinib</p> <p align="center">Allegato 22 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 3/7</p>
---	--	--

inibitore del CYP3A4/5 deve essere somministrato in concomitanza, si raccomanda una riduzione della dose di lorlatinib.

Lorlatinib è un induttore moderato del CYP3A, pertanto, la somministrazione concomitante con substrati del CYP3A4/5 con indici terapeutici ristretti, inclusi ma non limitati ad alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, contraccettivi ormonali, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus, deve essere evitata poiché la concentrazione di questi medicinali può essere ridotta.

Lorlatinib è un induttore debole del CYP2B6 e non è necessario alcun aggiustamento della dose quando è usato in associazione a medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2B6.

Lorlatinib è un induttore debole del CYP2C9 e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i medicinali metabolizzati principalmente dal CYP2C9. Tuttavia, i pazienti devono essere monitorati in caso di trattamento concomitante con medicinali con indici terapeutici ristretti metabolizzati dal CYP2C9 (ad es. anticoagulanti cumarinici).

Lorlatinib è un induttore debole dell'UGT e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i medicinali metabolizzati principalmente dall'UGT. Tuttavia, i pazienti devono essere monitorati in caso di trattamento concomitante con medicinali con indici terapeutici ristretti metabolizzati dall'UGT.

Lorlatinib è un induttore moderato della P-gp. I medicinali che costituiscono dei substrati della P-gp con indici terapeutici ristretti (ad es. digossina, dabigatran etexilato) devono essere usati con cautela in combinazione con lorlatinib, a causa della probabilità di riduzione delle concentrazioni plasmatiche di questi substrati.

Lorlatinib ha un basso potenziale di causare interazioni farmaco-farmaco per induzione del CYP1A2.

Lorlatinib può avere il potenziale di inibire BCRP (tratto gastrointestinale), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e OAT3 a concentrazioni clinicamente rilevanti; deve essere usato con cautela in associazione a substrati di BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 e OAT3 in quanto non è possibile escludere variazioni clinicamente rilevanti nell'esposizione plasmatica di questi substrati.

Gravidanza, fertilità ed allattamento.

Durante il trattamento con lorlatinib e per almeno 14 settimane dopo la dose finale, i pazienti maschi con partner di sesso femminile in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, compreso il preservativo, e i pazienti maschi con partner in stato di gravidanza devono usare il preservativo. La fertilità maschile può essere compromessa durante il trattamento con lorlatinib. Gli uomini devono richiedere un'adeguata consulenza sull'efficace conservazione della fertilità prima del trattamento. Le donne in età fertile devono essere informate di evitare una gravidanza durante il trattamento con lorlatinib. Durante il trattamento con lorlatinib, le pazienti di sesso femminile devono utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale altamente efficace, poiché lorlatinib può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali. Se è inevitabile l'impiego di un metodo contraccettivo ormonale, è necessario utilizzare un preservativo in combinazione con il metodo ormonale. Una contraccezione efficace deve essere continuata per almeno 35 giorni dopo il completamento della terapia. Non è noto se lorlatinib influenzi la fertilità femminile.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con lorlatinib</p> <p align="center">Allegato 22 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</p> <p align="center">Pag 4/7</p>
---	--	--

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embrio-fetale. I dati relativi all'uso di lorlatinib in donne in gravidanza non esistono. Lorlatinib può causare danni al feto se somministrato a una donna incinta. Lorlatinib non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Non è noto se lorlatinib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Lorlatinib non deve essere usato durante l'allattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con lorlatinib e per 7 giorni dopo la dose finale.

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

Lorlatinib altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari poiché i pazienti possono manifestare effetti sul sistema nervoso centrale.

 <p>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con lorlatinib</p> <p align="center">Allegato 22 Rev. 0</p>	 <p align="center">SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica</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>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con lorlatinib</p> <p align="center">Allegato 22 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 propostomi.

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>IRCCS "Giovanni Paolo II" PugliaSalute</p> <p>IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II</p>	<p align="center">Consenso informato per la somministrazione di trattamento con lorlatinib</p> <p align="center">Allegato 22 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 _____