

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO

Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
 C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

Deliberazione n° 2219 del 29 DIC. 2021

U.O.C. ACQUISIZIONE BENI E SERVIZI

OGGETTO: Affidamento della fornitura di specialità medicinale Trevicta nelle more dell'espletamento della procedura di affidamento da parte di A.R.I.C. Agenzia regionale per l'informatica e la committenza. RDO n. 2930395. Cig. 90267440CD.

Data 27/12/2021 Firma [Firma]
 Il Responsabile dell'Istruttoria
 Dott. Emiliano Capasso

Data 27/12/2021 Firma [Firma]
 Il Responsabile del Procedimento
 Dott. Emiliano Capasso

Il Direttore della U.O.C. proponente con la sottoscrizione del presente atto, a seguito dell'istruttoria effettuata, attesta che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza ed è utile per il servizio pubblico.

VISTO: Il Direttore del Dipartimento Amministrativo
 (Dott.ssa Rossella Di Marzio)

Data 27.12.21 Firma [Firma]
 Il Direttore dell'UOC: Dott. Vittorio D'Ambrosio

PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

- favorevole
 non favorevole
 (con motivazioni allegate al presente atto)

Data 28-12-2021



Firma [Firma]
 Il Direttore Amministrativo: Dott. Franco Santarelli

PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO

- favorevole
 non favorevole
 (con motivazioni allegate al presente atto)

Data 29.12.2021



Firma [Firma]
 Il Direttore Sanitario: Dott. Maurizio Brucchi

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

IL DIRETTORE DELLA U.O.C. ACQUISIZIONE BENI E SERVIZI dott. Vittorio D'Ambrosio

PREMESSO CHE

- la farmacia ospedaliera aziendale del P.O. di Giulianova ha trasmesso alla proponente U.O.C. formale richiesta di approvvigionamento della specialità medicinali principio attivo Paliperidone (Trevicta*1 Sir IM 263 Mg 1,315 MI), da destinare a vari reparti della ASL di Teramo, non coperta da brevetto e pertanto distribuita e commercializzate da una pluralità di operatori economici (all.1)
- la classe merceologia “farmaci” è ricompresa nelle categorie individuate dall’art. 1 del DPCM dell’11.07.2018 pubblicato sulla G.U.R.I. del 16.08.2018 per le quali è previsto l’obbligo di approvvigionamento mediante centrale regionale di committenza;
- la scrivente azienda ha trasmesso ad A.R.I.C. - Agenzia regionale per l’informatica e la committenza – soggetto aggregatore della regione Abruzzo formali richieste di acquisto delle specialità medicinali di che trattasi che dovranno essere inserite nella procedura per l’approvvigionamento di farmaci di futura indizione;
- avendo necessità di approvvigionarsi della specialità medicinale di che trattasi, si è ritenuto opportuno indire apposita procedure di gara mediante la formula dell’accordo quadro prevedendo espressamente, negli atti di gara, la risoluzione del contratto ai sensi dell’art. 1353 c.c. in caso di aggiudicazione della procedura esperita dal soggetto aggregatore regionale;
- con la deliberazione nr. 2118/2021 la ASL di Teramo ha attivato ai sensi dell’art. 32 comma 2 del D. Lgs.50/2016 apposita procedure negoziate di cui all’art. 36 comma 2 lett. a) e b) del D. Lgs. 50/2016 per la fornitura delle specialità di che trattasi;

VISTI gli artt.:

- 36 co. 2 lett. a) e b) che disciplinano gli affidamenti di forniture di importo inferiore e superiore a 40.000;
- 1 comma 2 lett. a) della legge n. 120/2020 così come modificato dal DL n. 77 del 31.5.2021 per il quale fino al 30 giugno 2023, in deroga a quanto stabilito all’art. 36 comma 2 del D. Lgs. n. 50/2016, è consentito alle stazioni appaltanti di procedere, per l’acquisizione di servizi e forniture, mediante affidamento diretto per importi inferiori a € 139.000,00;
- 15 comma 13 lett d) del D. L n. 95/2012 convertito con legge n. 135/2012 ai sensi del quale: “gli enti del servizio sanitario nazionale, (omissis ... , utilizzano, per l’acquisto di beni e servizi relativi di importo pari o superiore a 1.000 euro alle categorie merceologiche presenti nella piattaforma CONSIP, gli strumenti di acquisto e negoziazione telematici messi a disposizione dalla stessa CONSIP, ovvero, se disponibili, dalle centrali di committenza regionali di riferimento costituite ai sensi dell’articolo 1, comma 455, della legge 27 dicembre 2006, n. 296”;
- 1 comma 548 della legge n. 208/2015 ai sensi del quale: “...gli enti del Servizio sanitario nazionale sono tenuti ad approvvigionarsi, relativamente alle categorie merceologiche del settore sanitario, come individuate dal decreto del Presidente del Consiglio dei ministri di cui all’articolo 9, comma 3, del decreto-legge 24 aprile 2014, n. 66, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 giugno 2014, n. 89, avvalendosi, in via esclusiva, delle centrali regionali di committenza di riferimento, ovvero della Consip SpA”;

- 9 comma 3-bis della legge n. 89/2014 ai sensi del quale: “Le amministrazioni pubbliche obbligate a ricorrere a Consip Spa o agli altri soggetti aggregatori ai sensi del comma 3 possono procedere, qualora non siano disponibili i relativi contratti di Consip Spa o dei soggetti aggregatori di cui ai commi 1 e 2 e in caso di motivata urgenza, allo svolgimento di autonome procedure di acquisto...”;

ATTESO CHE

- ad oggi non sono attive convenzioni Consip aventi ad oggetto forniture comparabili con quelle di cui alla presente procedura e la categoria merceologica di riferimento non è contemplata nell'ambito di quelle individuate dall'art. 1 del DPCM dell' 11.07.2018 pubblicato sulla G.U.R.I. del 16.08.2018 per le quali è previsto l'obbligo di approvvigionamento mediante centrale regionale di committenza, ed è quindi possibile procedere autonomamente all'attivazione della procedura, ai sensi della normativa vigente;
- da verifiche effettuate sul Portale degli Acquisti in Rete P.A., è risultato che i beni richiesti sono comunque presenti nei cataloghi del Mercato Elettronico della Pubblica Amministrazione messo a disposizione da Consip;

DATO ATTO CHE

- per l'acquisto di quanto in argomento è stata attivata apposita procedura sul Mercato Elettronico della Pubblica Amministrazione mediante RdO nr. 2930395 costituita da un unico lotto (all.2), con la formula dell'Accordo Quadro di cui all'art. 54 del D.lgs. 50/2016, all'uopo interpellando nr. 4 operatori economici commercializzanti il principio attivo in argomento e presenti nel Mercato Elettronico (previa Abilitazione al Bando/Categoria della Richiesta di Offerta);
- negli atti di gara, in merito all'indicazione delle caratteristiche tecniche richieste per i prodotti oggetto delle RdO, si fa espresso richiamo al principio dell'equivalenza funzionale;

CONSIDERATO CHE:

- è stata verificata la regolarità amministrativa dell'offerta pervenuta entro i termini di scadenza della RdO e, all'esito, si è proceduto ad ammettere al prosieguo della procedura di gara la ditta concorrente;
- dall'apertura della busta economica relativa alla RdO nr. 2930395 è emerso che la miglior offerta è stata presentata dalla ditta Jassen-Cilag Spa (P. iva 00962280590) che offre la specialità medicinale TREVICTA*1 Sir IM 263 Mg 1,315 Ml al costo unitario a flacone di € 656,64 per complessivi € 65.664,00 iva esclusa (100 siringhe) (all.3);

RILEVATO che ai fini della tracciabilità dei pagamenti i numeri di CIG che identificano ciascuna singola procedura sono indicati nella tabella sopra riportata;

CONSIDERATO CHE le procedure di acquisto sono state strutturate nella forma dell'accordo quadro con unico operatore economico, ai sensi e per gli effetti dell'art. 54 D. Lgs. 50/2016;

RITENUTO

- di affidare le forniture di farmaci alle ditte di sopra indicate, mediante la formula dell'accordo quadro la cui durata è individuata sino al 31/12/2022 e comunque nelle more della indizione/conclusione della gara regionale, alle condizioni di cui alle offerte tecniche ed economiche riconducibili a ciascuna singola trattativa da considerarsi parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
- precisare che, nel caso di formale attivazione di Convenzioni Consip o iniziative di acquisto del Soggetto Aggregatore regionale aventi ad oggetto forniture comparabili con quella oggetto del presente appalto, nelle more dell'espletamento della gara e comunque fino all'adozione del provvedimento di aggiudicazione definitiva, l'Amministrazione si riserva sin d'ora l'adozione di ogni opportuno provvedimento in merito e comunque secondo quanto meglio previsto negli atti di gara;

RITENUTO, quindi

3

- di doversi rendere il presente provvedimento immediatamente esecutivo al fine di garantire, con la massima tempestività, le forniture di che trattasi;
- di nominare quale direttore dell'esecuzione del contratto (D.E.C.), ricorrendo nel caso di specie i presupposti di cui al par. 10 delle Linee Guida ANAC n. 3 trattandosi di fornitura sanitaria caratterizzata da particolare complessità sotto il profilo tecnologico, considerato che la fornitura in argomento, impone il coinvolgimento di unità operative diverse dalla proponente ed in ottica di continuità con le precedenti aggiudicazioni di forniture di specialità farmaceutiche, il dirigente responsabile p.t. della Farmacia Ospedaliera del P.O. di Teramo ed alla nomina degli Assistenti al Direttore dell'Esecuzione, nelle persone dei dirigenti responsabili p.t. delle U.O.S.D. Farmacia Ospedaliera dei PP.OO. di Giulianova, S. Omero e Atri;

D E L I B E R A

per tutti i motivi esplicitati in narrativa e che debbono intendersi per integralmente riportati e trascritti nel presente dispositivo

- 1) **DI AFFIDARE**, la fornitura in argomento alla ditta Jassen-Cilag Spa (P. iva 00962280590) con sede legale in via Buonarroti, 23 – Cologno Monzese (MI), mediante la formula dell'accordo quadro la cui durata è individuata sino al 31/12/2022 e comunque nelle more della indizione/conclusione della gara regionale, alle condizioni di cui alle offerte tecniche ed economiche di cui alla RED nr. 2930395:

Lotto	Metaprodotto MEPA	Descrizione	Unità Operativa	ATC	Quantità in pz	Marca	Prezzo unitario A COMPRESSA (IVA esclusa) di offerta	Prezzo complessivo (IVA esclusa) per articolo
1	FARMACI	principio attivo PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML	ASL TERAMO	<i>M05AX13</i>	100	Janssen-cilag spa	656,64	65664
Importo Totale della fornitura								€ 65.664,00

- 2) **DI PRECISARE** che, nel caso di formale attivazione di Convenzioni Consip o iniziative di acquisto del Soggetto Aggregatore regionale aventi ad oggetto forniture comparabili con quella oggetto del presente appalto, l'Amministrazione si riserva sin d'ora l'adozione di ogni opportuno provvedimento in merito e comunque secondo quanto meglio previsto negli atti di gara;
- 3) **DI CONFERMARE** il quadro economico già approvato con deliberazione nr. 2118/2021;
- 4) **DI DETERMINARE** la spesa per l'intera fornitura di che trattasi in € **72.230,40** iva inclusa;
- 5) **DI DARE ATTO** che alla spesa complessiva di € **72.230,40** iva esclusa come sopra determinata, si farà fronte con le autorizzazioni di spesa assunte dalle Farmacie Ospedaliere aziendali in sede di contrattazione di budget con l'U.O.C. Controllo di Gestione;
- 6) **DI NOMINARE** quale direttore dell'esecuzione del contratto (D.E.C.), ricorrendo nel caso di specie i presupposti di cui al par. 10 delle Linee Guida ANAC n. 3 trattandosi di fornitura sanitaria caratterizzata da particolare complessità sotto il profilo tecnologico, considerato che la fornitura in argomento, impone il coinvolgimento di unità operative diverse dalla proponente ed in ottica di continuità con le precedenti aggiudicazioni di forniture di specialità farmaceutiche, il dirigente responsabile p.t. della Farmacia Ospedaliera del P.O. di Teramo ed alla nomina degli Assistenti al Direttore dell'Esecuzione, nelle persone dei dirigenti responsabili p.t. delle U.O.S.D. Farmacia Ospedaliera dei PP.OO. di Giulianova, S. Omero e Atri;
- 7) **DI DICHIARARE** il presente provvedimento immediatamente esecutivo al fine di garantire, con la massima tempestività, le forniture di che trattasi;

IL DIRETTORE GENERALE

Preso atto:

- che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, ha attestato che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, è, nella forma e nella sostanza, legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;
- che il Direttore Amministrativo ed il Direttore Sanitario hanno espresso formalmente parere favorevole

DELIBERA

di approvare e far propria la proposta di cui trattasi che qui si intende integralmente riportata.



IL DIRETTORE GENERALE

Dott. Maurizio Di Giosia

3

Azienda Unità Sanitaria Locale 4 - Teramo
U.O.C. Acquisizione Beni e Servizi

ALLEGATI ALLA DELIBERAZIONE

Allegato 1 - Richiesta della F.O. del P.O. Giulianovao (Pag. 1);

Allegato 2 - RdO nr. 2930395 (Pagg. 2-5);

Allegato 1- Offerta tecnico-economica ditta Jassen-Cilag Spa (P. iva 00962280590) (Pagg. 6-34);

TATTA KDO
JASSEN
TEVA
SANDUZ
KRKA



MODULO DI RICHIESTA SMART CIG

FARMACIA P.O.GIULIANOVA	DATA: 9/12/2021
Oggetto della fornitura	TREVICTA*1SIR IM 263MG 1,315ML COD AREAS 6622
Codice prodotto (se disponibile)	PALIPERIDONE
Operatore economico (Ragione Sociale e Partita IVA o C.F.)	JANSSEN-CILAG SPA
Quantità	100
La quantità sopra riportata è riferita ad un fabbisogno per un periodo di	FINO AL 31/12/2022
Prezzo unitario iva esclusa	656,64
Valore del CIG (<i>quantità x prezzo unitario</i>)	65.664
Riferimenti a congruità del prezzo	
Eventuale riferimento a precedenti affidamenti	2021/11172 CONTRATTO INCAPIENTE
Eventuale documentazione allegata	
Nome e cognome dell'operatore richiedente	ANTONELLA MASSAROTTI
Nome e cognome del Farmacista di riferimento	MONICA PIERSANTI

FIRMA

Dirigente Responsabile U.O.

Parte di competenza della U.O.C. Acquisizione beni e servizi:

CIG assegnato	
Valore del CIG	
Note	

Da inviare esclusivamente a mezzo mail all'indirizzo: segreteria.abs@aslteramo.it

E
1

Lotto 1 - Dettagli

Denominazione lotto	PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML
CIG	90267440CD
CUP	
Formula di calcolo del punteggio economico	
Oneri di sicurezza non soggetti a ribasso	Non specificati
Dati di consegna	Circonvallazione ragusa, 1 - 3° piano Teramo - 64100 (TE)
Dati di fatturazione	Codice IPA di Fatturazione Elettronica: UFPL0H . Aliquote: secondo la normativa vigente
Termini di pagamento	30 GG Data Ricevimento Fattura
Importo dell'appalto oggetto di offerta (base d'asta)	65664,00000000

Lotto 1 - Schede tecniche

Nome Scheda Tecnica	PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML
Quantita'	100

I campi contrassegnati con * sono obbligatori

Nr.	Caratteristica	Tipologia	Regola di Ammissione	Valori
1	Fornitura oggetto prevalente della RdO	Tecnico	Nessuna regola	
2	Tipo contratto	Tecnico	Valore unico ammesso	Acquisto
3	* Prezzo complessivo della fornitura	Economico	Nessuna regola	

Documentazione Allegata alla RdO

Descrizione	Riferimento	Documento	Link Esterno
Condizioni particolari di	Gara	<u>Condizioni</u>	

RDO		Particolari Di Rdo.pdf (164.68KB)
Condizioni particolari di contratto	Gara	Condizioni Particolari Di Contratto.pdf (322.66KB)

Richieste ai partecipanti

Descrizione	Lotto	Tipo Richiesta	Modalita' risposta	Obbligatorio	Documento unico per operatori riuniti
Eventuale documentazione relativa all'avalimento	Gara	Amministrativa	Invio telematico	Facoltativo, ammessi più documenti	Si
Eventuali atti relativi a R.T.I. o Consorzi	Gara	Amministrativa	Invio telematico	Facoltativo, ammessi più documenti	Si
Passoe	Gara	Amministrativa	Invio telematico con firma digitale	Obbligatorio	Si
Patto integrità firmato digitalmente	Gara	Amministrativa	Invio telematico con firma digitale	Obbligatorio	Si
dgue	Gara	Amministrativa	Invio telematico con firma digitale	Obbligatorio	Si
Schede tecniche e depliants illustrativi prodotti offerti	PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML	Tecnica	Invio telematico con firma digitale	Obbligatorio, ammessi più documenti	Si
MODELLO OFFERTA ECONOMICA	PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML	Economica	Invio telematico con firma digitale	Obbligatorio	Si
Offerta Economica (fac-simile di sistema)	PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML	Economica	Invio telematico con firma digitale	Obbligatorio	Si

Elenco fornitori invitati

Nr.	Ragione Sociale	Partita iva	Codice fiscale	Comune(PR)	Regione	Modalità di inclusione
1	JANSSEN-CILAG SPA	02707070963	00962280590	COLOGNO MONZESE(MI)	LOMBARDIA	SCELTO
2	KRKA FARMACEUTICI MILANO SRL CON SOCIO UNICO	07587340964	07587340964	MILANO(MI)	LOMBARDIA	SCELTO
3	SANDOZ SPA	02689300123	00795170158	ORIGGIO(VA)	LOMBARDIA	SCELTO
4	TEVA ITALIA SRL	11654150157	11654150157	MILANO(MI)	LOMBARDIA	SCELTO

Relativamente ai Fornitori inclusi con esecuzione di filtri o con sorteggio, i parametri impostati per l'inclusione sono i seguenti: *nessun filtro ulteriore*

In caso di accertamento del difetto del possesso dei requisiti di cui all'art. 80 del D.Lgs. 50/2016, l'Amministrazione potrà procedere alla risoluzione del contratto. In tal caso, il pagamento del corrispettivo pattuito avverrà solo con riferimento alle prestazioni già eseguite e nei limiti dell'utilità ricevuta. L'amministrazione potrà altresì procedere all'incameramento della cauzione definitiva ove richiesta o, in alternativa, applicare una penale in misura non inferiore al 10 per cento del valore del contratto.

3

5

OFFERTA ECONOMICA RELATIVA A:	
Numero RDO	2930395
Descrizione RDO	PROCEDURA NEGOZIATA SENZA PREVIA PUBBLICAZIONE DEL BANDO DI GARA FINALIZZATA ALLA CONCLUSIONE DI UN ACCORDO QUADRO PER LA FORNITURA DELLA SPECIALITA' MEDICINALE PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML
Criterio di Aggiudicazione	Gara al prezzo piu' basso
Lotto	1 (PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML)
CIG	90267440CD
CUP	Non inserito

AMMINISTRAZIONE	
Nome Ente	ASL 4 Teramo
Codice Fiscale Ente	00115590671
Nome ufficio	ACQUISIZIONE BENI E SERVIZI
Indirizzo ufficio	Circonv. Ragusa, 1 - TERAMO (TE)
Telefono / FAX ufficio	0861420297 / 0861420292
Codice univoco ufficio per Fatturazione Elettronica	UFPL0H
Punto ordinante	RODOMONTI MARCO / CF:RDMMRC59R14L103F
Firmatari del contratto	MARCO MARTELLI / CF:MRTMRC63E11F952F

FORNITORE	
Ragione o Denominazione Sociale	JANSSEN-CILAG SPA
Forma di partecipazione	Singolo operatore economico (D.Lgs. 50/2016, art. 45, comma 2, lett. a)
Codice Identificativo dell'Operatore Economico	02707070963
Codice Fiscale Operatore Economico	00962280590
Partita IVA di	

3

6

Fatturazione	
Sede Legale	VIA BUONARROTI, 23 - COLOGNO MONZESE (MI)
Telefono	0225101
Posta Elettronica Certificata	GAREJC@ACTALISCERTYMAIL.IT
Tipologia impresa	Società per Azioni
Numero di iscrizione al Registro Imprese/Nome e Nr iscrizione Albo Professionale	00962280590
Data di iscrizione Registro Imprese/Albo Professionale	19/09/1997
Provincia sede Registro Imprese/Albo Professionale	MI
PEC Ufficio Agenzia Entrate competente al rilascio attestazione regolarità pagamenti imposte e tasse:	DR.LOMBARDIA.GC@AGENZIAENTRATE.IT
CCNL applicato / Settore	INDUSTRIA CHIMICA / FARMACEUTICO
Legge 136/2010: dati rilasciati dal Fornitore ai fini della tracciabilità dei flussi finanziari	
IBAN Conto dedicato (L 136/2010) (*)	IT55A0306932972006284520199
Soggetti delegati ad operare sul conto (*)	SCACCABAROZZI MASSIMO codice fiscale SCCMSM60E31F205B; CARLO PORTA codice fiscale PRTCRL83C03F205I; MARTELLI MARCO codice fiscale MRTMRC63E11F952F; BABIC PAOLA codice fiscale BBCPLA66D63F205L; BARAVALLE GIOVANNI codice fiscale BRVGNN53T04L219N; D'ARDES PAOLO codice fiscale DRDPLA68L10E716M; MENCHINELLA SAMANTHA codice fiscale MNCSNT75T61F205C; MESSANA FRANCESCA codice fiscale MSSFNC71D42G273E; AFANASYEV VYACHESLAV codice fiscale FNSVCH89R08Z112B; KOVAR PETR codice fiscale KVRPTR82B22Z156U; KORECKOVA PETRA codice fiscale KRCPTR83S49Z156S

3

7

DATI DELL'OFFERTA	
Identificativo univoco dell'offerta	7516032
Offerta sottoscritta da	MARTELLI MARCO
Email di contatto	GAREJC@ACTALISCERTYMAIL.IT
L'Offerta sarà irrevocabile ed impegnativa fino al	23/06/2022 12:56
Contenuto dell'Offerta - Oggetto di Fornitura (1 di 1)	
Bando	PROCEDURA NEGOZIATA SENZA PREVIA PUBBLICAZIONE DEL BANDO DI GARA FINALIZZATA ALLA CONCLUSIONE DI UN ACCORDO QUADRO PER LA FORNITURA DELLA SPECIALITA' MEDICINALE PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML
Categoria	Forniture specifiche per la sanità
Descrizione Oggetto di Fornitura	PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML
Quantità	100
PARAMETRO RICHIESTO	VALORE OFFERTO
Fornitura oggetto prevalente della RdO	non inserito
Tipo contratto	Acquisto
Prezzo complessivo della fornitura*	656,64
Offerta economica per il lotto 1	
Formulazione dell'offerta economica	Valore economico (Euro)
Valore dell'offerta per il Lotto 1	65664,00000000 Euro (sessantacinquemilaseicentosessantaquattro Euro)
Oneri di Sicurezza non oggetto di ribasso e non compresi nell'Offerta: <i>(non specificati)</i>	
Costi di Sicurezza aziendali concernenti l'adempimento delle disposizioni in materia di salute e sicurezza sui luoghi di lavoro di cui all'art. 95, comma 10, del D. Lgs. n. 50/2016, compresi nell'Offerta: 131,00000000 (Euro)	

INFORMAZIONI DI CONSEGNA E FATTURAZIONE	
Data Limite per Consegna Beni /	7 giorni dalla stipula

Decorrenza Servizi	
Dati di Consegna	Circonvallazione ragusa, 1 - 3° piano Teramo - 64100 (TE)
Dati e Aliquote di Fatturazione	Codice IPA di Fatturazione Elettronica: UFPL0H . Aliquote: secondo la normativa vigente
Termini di Pagamento	30 GG Data Ricevimento Fattura

SITUAZIONE DI CONTROLLO DI CUI ALL'ART. 2359 C.C.

L'operatore economico non si trova rispetto ad un altro partecipante alla presente procedura di affidamento, in una situazione di controllo di cui all'articolo 2359 del codice civile o in una qualsiasi relazione, anche di fatto, che comporti che le offerte sono imputabili ad un unico centro decisionale

SUBAPPALTO

Il Fornitore dichiara che, in caso di aggiudicazione, per il lotto "1" non intende affidare alcuna attività oggetto della presente gara in subappalto

7

9

Dichiarazione necessaria per la partecipazione alla Richiesta di Offerta resa ai sensi e per gli effetti degli artt. 46,47 e 76 del d.P.R. n.445/2000

- Il Fornitore è pienamente a conoscenza di quanto previsto dalle Regole del Sistema di e-Procurement della Pubblica Amministrazione relativamente alla procedura di acquisto mediante Richiesta di Offerta (artt. 46 e 50).
- Il presente documento costituisce una proposta contrattuale rivolta al Punto Ordinante dell'Amministrazione richiedente ai sensi dell'art. 1329 del codice civile, che rimane pertanto valida, efficace ed irrevocabile sino fino alla data sopra indicata ("L'Offerta è irrevocabile ed impegnativa fino al").
- Il Fornitore dichiara di aver preso piena conoscenza della documentazione predisposta ed inviata dal Punto Ordinante in allegato alla Richiesta di Offerta, prendendo atto e sottoscrivendo per accettazione unitamente al presente documento, ai sensi di quanto previsto dall'art. 53 delle Regole del Sistema di e-Procurement della Pubblica Amministrazione, che il relativo Contratto sarà regolato dalle Condizioni Generali di Contratto applicabili al/ai Bene/i Servizio/i offerto/i, nonché dalle eventuali Condizioni particolari di Contratto predisposte e inviate dal Punto Ordinante, obbligandosi, in caso di aggiudicazione, ad osservarle in ogni loro parte.
- Il Fornitore è consapevole che, qualora fosse accertata la non veridicità del contenuto della presente dichiarazione, l'Impresa verrà esclusa dalla procedura per la quale è rilasciata, o, se risultata aggiudicataria, decadrà dalla aggiudicazione medesima la quale verrà annullata e/o revocata, e l'Amministrazione titolare della presente Richiesta di Offerta escute l'eventuale cauzione provvisoria; inoltre, qualora la non veridicità del contenuto della presente dichiarazione fosse accertata dopo la stipula, questa potrà essere risolta di diritto dalla Amministrazione titolare della presente Richiesta di Offerta ai sensi dell'art. 1456 cod. civ.
- Per quanto non espressamente indicato si rinvia a quanto disposto dalle Regole del Sistema di e-Procurement della Pubblica Amministrazione; al Contratto sarà in ogni caso applicabile la disciplina generale e speciale che regola gli acquisti della Pubblica Amministrazione.
- Il Fornitore dichiara che non sussiste la causa interdittiva di cui all'art. 53, comma 16-ter, del D.lgs. n. 165/2001 nei confronti della stazione appaltante e/o della Committente;
- Il Fornitore ha preso piena conoscenza del "Patto di Integrità", eventualmente predisposto dalla Stazione appaltante e/o dalla Committente, allegato alla richiesta di offerta, accettando le clausole ivi contenute e si impegna a rispettarne le prescrizioni;
- Il presente Documento di Offerta è esente da registrazione ai sensi del Testo Unico del 22/12/1986 n. 917, art. 6 e s.m.i., salvo che in caso d'uso ovvero ove diversamente e preventivamente esplicitato dall'Amministrazione nelle Condizioni Particolari di Fornitura della Richiesta di Offerta.

ATTENZIONE: QUESTO DOCUMENTO NON HA VALORE SE PRIVO DELLA SOTTOSCRIZIONE A MEZZO FIRMA DIGITALE

Area compilata dal PUNTO ORDINANTE				Area compilata dal dall'OPERATORE ECONOMICO				
Lotto	Metaprodotto MEPA	Descrizione	Unità Operativa	ATC	Quantità in pz	Marca	Prezzo unitario A COMPRESSA (IVA esclusa) di offerta	Prezzo complessivo (IVA esclusa) per articolo
1	FARMACI	principio attivo PALIPERIDONE 1 SIR IM 263 MG 1,315 ML	ASL TERAMO	N05AX13	100	Janssen-cilag spa	656,64	65664
Importo Totale della fornitura								€ 65.664,00

i termini e le condizioni della presente offerta (prezzi e sconti praticati) sono da considerarsi strettamente confidenziali e riservati, sia in virtù di espressa clausola di riservatezza convenuta con AIFA in sede di negoziazione dell'accordo di rimborsabilità, che in ragione di quanto espressamente previsto dagli artt. 53, comma 5, lett. a) e. 98, comma 5 del D.Lgs. 50/2016 (c.d. Nuovo Codice Appalti), che tutelano le informazioni oggetto di clausola di riservatezza.

È pertanto da intendersi vietata qualsivoglia divulgazione, diffusione e/o comunicazione a terzi anche nell'ambito delle pubblicazioni previste dei risultati delle procedure di affidamento, che devono avvenire previo oscuramento/omissione di detti dati, fermo restando il diritto di Janssen-Cilag S.p.A. di adire l'autorità giudiziaria in caso di violazioni e per il ristoro di tutti i conseguenti danni.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TREVICTA 175 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

TREVICTA 263 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

TREVICTA 350 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

TREVICTA 525 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

175 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 273 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 175 mg di paliperidone.

263 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 410 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 263 mg di paliperidone.

350 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 546 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 350 mg di paliperidone.

525 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Ogni siringa pre-riempita contiene 819 mg di paliperidone palmitato equivalenti a 525 mg di paliperidone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La sospensione è di colore da bianco a biancastro. La sospensione è a pH neutro (circa 7,0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TREVICTA, formulazione iniettabile a somministrazione trimestrale, è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti che sono clinicamente stabili con la formulazione di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti trattati adeguatamente con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (preferibilmente per quattro o più mesi) e per i quali non è richiesto un aggiustamento della dose, possono passare a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale.

La terapia con TREVICTA deve essere iniziata al posto della successiva somministrazione programmata di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (\pm 7 giorni). La dose di

TREVICTA deve basarsi sulla precedente dose di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile moltiplicata per 3,5 - come riportato nella tabella seguente:

Dosi di TREVICTA per pazienti trattati adeguatamente con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile

Se l'ultima dose di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile è	Iniziare TREVICTA alla dose seguente
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Non è stata studiata una dose di TREVICTA equivalente alla dose di 25 mg di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile.

Dopo la dose iniziale, TREVICTA deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare una volta ogni 3 mesi (\pm 2 settimane, vedere anche paragrafo "Dose dimenticata").

Se necessario, l'aggiustamento della dose di TREVICTA può essere fatto ogni 3 mesi, con incrementi nel range 175-525 mg in base alla tollerabilità e/o efficacia individuale del paziente. Data la natura del rilascio prolungato di TREVICTA, la risposta del paziente a un aggiustamento della dose potrebbe non risultare evidente per diversi mesi (vedere paragrafo 5.2). Se il paziente resta sintomatico, deve essere gestito secondo la pratica clinica.

Passaggio da altri medicinali antipsicotici

I pazienti non devono passare direttamente da altri antipsicotici poiché paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione trimestrale deve essere iniziato solo dopo che il paziente è stato stabilizzato con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile.

Passaggio da TREVICTA ad altri medicinali antipsicotici

Se si interrompe TREVICTA devono essere considerate le sue caratteristiche di rilascio prolungato.

Passaggio da TREVICTA a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile

Per passare da TREVICTA a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, quest'ultimo deve essere somministrato al posto della successiva dose di TREVICTA programmata, utilizzando una dose divisa per 3,5 - come riportato nella tabella seguente. Non è necessario seguire la posologia iniziale descritta nel foglio illustrativo di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile. La somministrazione di quest'ultimo deve poi continuare a intervalli mensili come descritto nel foglio illustrativo.

Dosi di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile per pazienti che passano da TREVICTA

Se l'ultima dose di TREVICTA è	Iniziare paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile 3 mesi dopo, alla dose seguente
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Passaggio da TREVICTA a paliperidone orale a rilascio prolungato una volta al giorno

Per passare da TREVICTA a paliperidone compresse a rilascio prolungato, la somministrazione giornaliera di paliperidone compresse a rilascio prolungato deve iniziare 3 mesi dopo l'ultima dose di TREVICTA e il trattamento deve continuare come descritto nella tabella sottostante. Questa riporta i regimi raccomandati di conversione della dose che consentono ai pazienti precedentemente stabilizzati con dosi diverse di TREVICTA di ottenere una simile esposizione a paliperidone compresse a rilascio prolungato.

**Dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato per pazienti che passano da
TREVICTA***

Ultima dose di TREVICTA (settimana 0)	Numero della settimana dopo l'ultima dose di TREVICTA		
	Dalla settimana 12 alla settimana 18 inclusa	Dalla settimana 19 alla settimana 24 inclusa	Dalla settimana 25 in avanti
	Dose giornaliera di paliperidone compresse a rilascio prolungato		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

* Tutte le dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato in unica somministrazione giornaliera devono essere personalizzate per il singolo paziente, prendendo in considerazione variabili come il motivo per lo *switching*, la risposta al precedente trattamento con paliperidone, la gravità dei sintomi psicotici e/o la propensione agli effetti collaterali.

Dose dimenticata

Finestra posologica

TREVICTA deve essere assunto ogni 3 mesi. Per evitare di perdere una dose di TREVICTA è possibile praticare l'iniezione ai pazienti fino a 2 settimane prima o 2 settimane dopo il termine stabilito di 3 mesi.

Dose dimenticata

Se è stata saltata la dose programmata e il tempo trascorso dall'ultima iniezione è	Azione
> 3½ mesi fino a 4 mesi	L'iniezione deve essere effettuata il più presto possibile e poi si deve riprendere la cadenza trimestrale.
da 4 mesi a 9 mesi	Il regime raccomandato per iniziare di nuovo il trattamento è riportato nella tabella sottostante.
> 9 mesi	Ricominciare il trattamento utilizzando paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile come descritto nel foglio illustrativo del prodotto. TREVICTA può essere ripreso dopo che il paziente è stato trattato adeguatamente con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, preferibilmente per quattro o più mesi.

**Regime raccomandato per iniziare di nuovo il trattamento dopo una mancata assunzione di
TREVICTA da 4 a 9 mesi**

Se l'ultima dose di TREVICTA era	Somministrare paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, due dosi a distanza di una settimana (nel muscolo deltoide)		Poi somministrare TREVICTA (nel muscolo deltoide ^a o nel gluteo)
	Giorno 1	Giorno 8	1 mese dopo il giorno 8
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

^a Vedere anche *Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari* sulla scelta dell'ago per le iniezioni nel deltoide in base al peso corporeo.

Popolazioni speciali

Anziani

L'efficacia e la sicurezza nei soggetti di età > 65 anni non sono state stabilite.

In generale, la posologia di TREVICTA raccomandata per i pazienti anziani con funzione renale normale è la stessa dei pazienti adulti più giovani con funzione renale normale. Tuttavia, poiché i pazienti anziani potrebbero presentare una ridotta funzione renale, vedere il paragrafo

Compromissione renale qui di seguito per le raccomandazioni sulla posologia in pazienti affetti da compromissione renale.

Compromissione renale

TREVICTA non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 a < 80 mL/min) la dose deve essere aggiustata e il paziente deve essere stabilizzato usando paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile e successivamente passare a TREVICTA.

TREVICTA non è raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 50 mL/min).

Compromissione epatica

TREVICTA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. In base all'esperienza con paliperidone orale, non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Dal momento che paliperidone non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave, in tali pazienti si raccomanda cautela (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TREVICTA in bambini e adolescenti di età < 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

TREVICTA è destinato solo ad un uso intramuscolare. Non deve essere somministrato in nessun altro modo. Ciascuna iniezione deve essere praticata solo da un operatore sanitario che somministra l'intera dose in una singola iniezione. TREVICTA deve essere iniettato lentamente e in profondità nel muscolo deltoide o nel gluteo. In caso di fastidio a livello della sede di iniezione, all'iniezione successiva deve essere considerato il passaggio dal gluteo al deltoide (e viceversa) (vedere paragrafo 4.8).

TREVICTA deve essere somministrato utilizzando esclusivamente gli aghi a parete sottile forniti nella confezione di TREVICTA. Gli aghi presenti nella confezione di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile o altri aghi disponibili in commercio non devono essere utilizzati per somministrare TREVICTA (vedere *Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari*).

Il contenuto della siringa preriempita deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di materiale estraneo o di cambiamenti di colore prima della somministrazione. **È importante agitare la siringa vigorosamente tenendo la punta verso l'alto e flettendo il polso per almeno 15 secondi per garantire una sospensione omogenea. TREVICTA deve essere somministrato entro i successivi 5 minuti.** Se passano più di 5 minuti prima che l'iniezione sia praticata, agitare di nuovo vigorosamente per almeno 15 secondi per risospendere di nuovo il medicinale (vedere *Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari*).

Somministrazione nel muscolo deltoide

L'ago specifico per la somministrazione di TREVICTA nel muscolo deltoide è determinato dal peso del paziente.

- Per un peso ≥ 90 kg, si deve usare l'ago da 1½ pollici, 22 G (0,72 mm x 38,1 mm).
- Per un peso < 90 kg, si deve usare l'ago da 1 pollice, 22 G (0,72 mm x 25,4 mm).

TREVICTA deve essere somministrato al centro del muscolo deltoide. Le iniezioni nel deltoide devono essere alternate tra i due muscoli deltoidei.

Somministrazione nel gluteo

L'ago da usare per la somministrazione di TREVICTA nel gluteo è quello da 1½ pollici, 22 G (0,72 mm x 38,1 mm) indipendentemente dal peso corporeo. TREVICTA deve essere somministrato nel quadrante superiore esterno del gluteo. Le iniezioni nel gluteo devono essere alternate tra i due muscoli gluteali.

Somministrazione incompleta

Per evitare una somministrazione incompleta di TREVICTA, la siringa pre-riempita deve essere agitata vigorosamente per almeno 15 secondi entro i 5 minuti prima della somministrazione per garantire una sospensione omogenea (vedere *Informazioni destinate al medico o agli operatori sanitari*).

Tuttavia, nel caso la dose non sia iniettata completamente, la quota di dose rimasta nella siringa non deve essere re-iniettata, e non si deve somministrare un'altra dose poiché è difficile stimare la quantità effettivamente iniettata. Il paziente deve essere monitorato attentamente e gestito in modo clinicamente appropriato fino alla successiva iniezione trimestrale programmata di TREVICTA.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, al risperidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso in pazienti in stato di agitazione acuta o in stato psicotico grave

TREVICTA non deve essere utilizzato per gestire stati di agitazione acuta o stati psicotici gravi quando è richiesto un immediato controllo dei sintomi.

Intervallo QT

Prestare cautela quando si prescrive paliperidone in pazienti con disturbi cardiovascolari noti o con una storia familiare di prolungamento del tratto QT e in caso di uso concomitante di altri farmaci ritenuti in grado di prolungare l'intervallo QT.

Sindrome neurolettica maligna

Con paliperidone è stata riportata la Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazioni dello stato di coscienza e livelli sierici elevati di creatinfosfochinasi. Ulteriori manifestazioni cliniche possono includere mioglobinuria (rabdmiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente mostra segni o sintomi indicativi di SNM, il trattamento con paliperidone deve essere interrotto, tenendo in considerazione la natura del rilascio prolungato di TREVICTA.

Discinesia tardiva/sintomi extrapiramidali

I medicinali con azione antagonista sui recettori dopaminergici sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva caratterizzata da movimenti ritmici e involontari, soprattutto della lingua e/o del viso. Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva, si deve considerare l'interruzione di qualsiasi antipsicotico, incluso paliperidone, tenendo presente la natura del rilascio prolungato di TREVICTA.

Si richiede cautela nei pazienti che assumono entrambi, psicostimolanti (ad es. metilfenidato) e paliperidone in concomitanza, poiché i sintomi extrapiramidali possono emergere quando si apportano aggiustamenti alla dose di uno o entrambi i medicinali. Si raccomanda la sospensione graduale del trattamento con stimolanti (vedere paragrafo 4.5).

Leucopenia, neutropenia e agranulocitosi

Con paliperidone sono stati segnalati eventi di leucopenia, neutropenia e agranulocitosi. I pazienti con una storia clinicamente significativa di bassa conta di globuli bianchi (WBC) o con una leucopenia/neutropenia farmaco-indotta devono essere monitorati durante i primi mesi di terapia e deve essere presa in considerazione l'interruzione di TREVICTA al primo segno di declino clinicamente significativo del WBC in assenza di altri fattori causali. I pazienti con una neutropenia clinicamente significativa devono essere monitorati attentamente per febbre o altri sintomi o segni di infezione e trattati tempestivamente qualora si presentassero tali sintomi o segni. I pazienti con una neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofili $< 1 \times 10^9/L$) devono interrompere TREVICTA e il loro WBC deve essere seguito fino alla risoluzione. Deve essere tenuta in considerazione la natura del rilascio prolungato di TREVICTA.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi anche in pazienti che in precedenza hanno tollerato risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.8).

Iperglicemia e diabete mellito

Con paliperidone sono stati segnalati iperglicemia, diabete mellito ed esacerbazione di un diabete preesistente, compreso coma diabetico e chetoacidosi. Si consiglia un appropriato monitoraggio clinico in conformità alle linee guida utilizzate per gli antipsicotici. I pazienti trattati con TREVICTA devono essere monitorati per i sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza) e i pazienti con diabete mellito devono essere monitorati regolarmente per valutare un peggioramento del controllo glicemico.

Aumento di peso

Con l'uso di TREVICTA è stato riportato un significativo aumento del peso corporeo. Il peso deve essere monitorato regolarmente.

Uso in pazienti con tumori prolattina-dipendenti

Studi in colture cellulari suggeriscono che la crescita cellulare nei tumori mammari umani può essere stimolata dalla prolattina. Sebbene negli studi clinici ed epidemiologici non sia stata finora dimostrata una chiara associazione con la somministrazione di antipsicotici, si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi medica rilevante. Paliperidone deve essere utilizzato con cautela in pazienti con un tumore preesistente che potrebbe essere prolattina-dipendente.

Ipotensione ortostatica

Paliperidone può indurre ipotensione ortostatica in alcuni pazienti a causa della sua azione alfa-bloccante. Negli studi clinici di TREVICTA lo 0,3% dei soggetti ha riportato una reazione avversa correlata a ipotensione ortostatica. TREVICTA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari note (es., insufficienza cardiaca, infarto del miocardio o ischemia, difetti della conduzione), malattia cerebrovascolare, oppure condizioni che predispongono il paziente all'ipotensione (come la disidratazione e l'ipovolemia).

Convulsioni

TREVICTA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con anamnesi di convulsioni o altre condizioni che potrebbero abbassare la soglia convulsiva.

Insufficienza renale

Le concentrazioni plasmatiche di paliperidone sono aumentate nei pazienti con insufficienza renale. Per i pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da ≥ 50 mL/min fino a < 80 mL/min), la dose deve essere aggiustata, il paziente deve essere stabilizzato impiegando paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile e poi passare a TREVICTA. TREVICTA non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale moderata o grave (clearance della creatinina < 50 mL/min). (Vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non ci sono dati disponibili in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh). Si raccomanda cautela nell'utilizzare paliperidone in tali pazienti.

Pazienti anziani con demenza

TREVICTA non è stato studiato in pazienti anziani affetti da demenza. TREVICTA non è raccomandato per trattare pazienti anziani con demenza a causa del rischio aumentato di mortalità globale e di reazioni avverse cerebrovascolari.

L'esperienza con risperidone citata di seguito è considerata valida anche per paliperidone.

Mortalità globale

In una metanalisi di 17 studi clinici controllati, pazienti anziani con demenza trattati con altri antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripiprazolo, olanzapina e quetiapina, hanno mostrato un rischio di mortalità maggiore rispetto al placebo. Tra quelli trattati con risperidone la mortalità è stata del 4%, rispetto al 3,1% del placebo.

Reazioni avverse cerebrovascolari

In studi clinici randomizzati controllati verso placebo condotti su pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, inclusi risperidone, aripiprazolo e olanzapina, è stato osservato un rischio circa tre volte maggiore di reazioni avverse cerebrovascolari. Il meccanismo alla base dell'aumento del rischio non è noto.

Morbo di Parkinson e Demenza con corpi di Lewy

I medici devono ponderare rischi e benefici nel prescrivere TREVICTA a pazienti affetti da Morbo di Parkinson o da Demenza con corpi di Lewy (DLB) poiché entrambi i gruppi di pazienti potrebbero essere soggetti ad un rischio maggiore di insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna, così come mostrare una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Le manifestazioni di tale maggiore sensibilità possono includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, oltre a sintomi extrapiramidali.

Priapismo

È stato riportato che i farmaci antipsicotici (compreso paliperidone) con effetti di blocco alfa-adrenergico inducono priapismo. I pazienti devono essere informati che qualora il priapismo non si risolve entro 4 ore, devono cercare assistenza medica con urgenza.

Regolazione della temperatura corporea

Ai farmaci antipsicotici è stata attribuita la compromissione della capacità del corpo di abbassare la temperatura corporea centrale. Si consiglia di prestare particolare attenzione nel prescrivere TREVICTA a pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea centrale, come ad es., esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, trattamento concomitante di medicinali ad attività anticolinergica, o essere soggetti a disidratazione.

Tromboembolismo venoso

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (TEV) con i farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti trattati con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con TREVICTA e devono essere intraprese misure preventive.

Effetto antiemetico

Negli studi preclinici con paliperidone è stato osservato un effetto antiemetico. Tale effetto, qualora si verificasse nell'uomo, potrebbe mascherare i segni ed i sintomi di sovradosaggio di alcuni medicinali o di condizioni quali ostruzione intestinale, sindrome di Reye e tumore cerebrale.

Somministrazione

Prestare attenzione ad evitare di iniettare inavvertitamente TREVICTA in un vaso sanguigno.

Sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera

La sindrome intraoperatoria dell'iride a bandiera (IFIS) è stata osservata durante chirurgia della cataratta in pazienti trattati con medicinali ad effetto antagonista sui recettori alfa 1a-adrenergici, come TREVICTA (vedere paragrafo 4.8).

L'IFIS può aumentare il rischio di complicazioni oculari durante e dopo l'operazione. L'uso corrente o passato di medicinali con effetto antagonista sui recettori alfa 1a-adrenergici deve essere reso noto al chirurgo oftalmico prima dell'intervento chirurgico. Il potenziale beneficio della sospensione della terapia alfa1-bloccante prima dell'intervento di cataratta non è stato stabilito e deve essere valutato rispetto al rischio di interrompere la terapia antipsicotica.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente privo di sodio

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Si raccomanda cautela nel prescrivere TREVICTA con medicinali di cui sia nota la capacità di prolungare l'intervallo QT, come ad es., gli antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina, disopiramide) e gli antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo), alcuni antistaminici, alcuni antibiotici (ad es., fluorochinoloni), alcuni altri antipsicotici ed alcuni antimalarici (ad es., meflochina). Questo elenco è indicativo e non esaustivo.

Potenziale capacità di TREVICTA di influire su altri medicinali

Non si ritiene che paliperidone possa causare interazioni farmacocinetiche clinicamente significative con medicinali che vengono metabolizzati da isoenzimi del citocromo P450.

Considerati gli effetti primari di paliperidone sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.8), TREVICTA deve essere utilizzato con cautela in associazione con altri medicinali ad azione centrale, ad es., ansiolitici, gran parte degli antipsicotici, gli ipnotici, gli oppiacei, etc. o con l'alcol.

Paliperidone potrebbe antagonizzare l'effetto della levodopa e di altri agonisti della dopamina. Se questa associazione fosse ritenuta necessaria, soprattutto nella fase terminale del Morbo di Parkinson in, deve essere prescritta la dose minima efficace di ciascun trattamento.

A causa del suo potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), si potrebbe osservare un effetto additivo quando TREVICTA è somministrato con altri medicinali che possiedono tale potenziale, come ad es. altri antipsicotici, tricyclici.

Si raccomanda cautela nel caso in cui paliperidone venga somministrato in associazione con altri medicinali ritenuti in grado di abbassare la soglia convulsiva (cioè fenotiazine o butirrofenoni, tricyclici o SSRI, tramadolo, meflochina, etc.).

La co-somministrazione di paliperidone orale a rilascio prolungato allo stato stazionario (12 mg una volta al giorno) con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (da 500 a 2000 mg una volta al giorno) non ha influenzato la farmacocinetica del valproato allo stato stazionario.

Non è stato condotto alcuno studio sull'interazione tra TREVICTA e litio, tuttavia un'interazione farmacocinetica è improbabile.

Potenziale capacità di altri medicinali di influire su TREVICTA

Studi *in vitro* indicano che il CYP2D6 e il CYP3A4 potrebbero essere coinvolti in minima parte nel metabolismo di paliperidone, ma non ci sono indicazioni né *in vitro* né *in vivo* che tali isoenzimi svolgano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. La co-somministrazione di paliperidone orale con paroxetina, un potente inibitore del CYP2D6, non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di paliperidone.

La co-somministrazione di paliperidone orale a rilascio prolungato una volta al giorno con carbamazepina 200 mg due volte al giorno ha causato una diminuzione del 37% circa della C_{max} e della AUC medie di paliperidone allo stato stazionario. Questa diminuzione è causata, in misura sostanziale, da un aumento del 35% nella clearance renale di paliperidone probabilmente come risultato dell'induzione della P-gp renale da parte della carbamazepina. Una diminuzione minore della quota di principio attivo escreta immodificata nelle urine suggerisce solo un effetto minimo sul metabolismo del CYP o sulla biodisponibilità di paliperidone durante la co-somministrazione di carbamazepina. Con dosi più elevate di carbamazepina potrebbero verificarsi diminuzioni più consistenti delle concentrazioni plasmatiche di paliperidone. All'inizio di un trattamento con carbamazepina, la dose di TREVICTA deve essere rivalutata e se necessario aumentata. Viceversa, in caso di interruzione della terapia con carbamazepina, la dose di TREVICTA deve essere rivalutata e se necessario diminuita. Deve essere tenuta in considerazione la lunga durata d'azione di TREVICTA.

La co-somministrazione di una singola dose di compressa di paliperidone orale a rilascio prolungato da 12 mg con compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico (due compresse da 500 mg una volta al giorno) ha prodotto un aumento di circa il 50% della C_{max} e della AUC di paliperidone, probabilmente in conseguenza a un aumentato assorbimento orale. Dal momento che non è stato osservato alcun effetto sulla clearance sistemica, non ci si aspetterebbe un'interazione clinicamente significativa tra compresse a rilascio prolungato di acido valproico + valproato sodico e TREVICTA iniezione intramuscolare. Questa interazione non è stata studiata con TREVICTA.

Uso concomitante di TREVICTA con risperidone o paliperidone orale

Poiché paliperidone è il principale metabolita attivo di risperidone, deve essere usata cautela quando TREVICTA è co-somministrato con risperidone o paliperidone per via orale per lunghi periodi di

tempo. I dati di sicurezza che riguardano l'uso concomitante di TREVICTA con altri antipsicotici sono limitati.

Uso concomitante di Trevicta con psicostimolanti

L'uso combinato di psicostimolanti (ad es. metilfenidato) con paliperidone può portare a sintomi extrapiramidali quando si apportano modifiche ad uno o ad entrambi i trattamenti (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati in merito all'uso di paliperidone durante la gravidanza. Paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare e paliperidone somministrato per via orale non si sono dimostrati teratogeni in studi condotti sugli animali, ma sono stati osservati altri tipi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). I neonati esposti a paliperidone durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza dopo il parto che potrebbero variare per gravità e durata. Ci sono state segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente. TREVICTA non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di chiara necessità.

Dato che paliperidone è stato rinvenuto nel plasma fino a 18 mesi dopo una singola dose di TREVICTA, deve essere data opportuna considerazione alla lunga durata d'azione di TREVICTA, poiché l'esposizione materna a TREVICTA prima e durante la gravidanza può portare a reazioni avverse nel neonato.

Allattamento

Paliperidone viene escreto nel latte materno in misura tale che sono possibili effetti sul neonato allattato al seno nei casi in cui vengano somministrate dosi terapeutiche a donne in allattamento. Dato che paliperidone è stato rinvenuto nel plasma fino a 18 mesi dopo una singola somministrazione di TREVICTA, deve essere data opportuna considerazione alla lunga durata d'azione di TREVICTA, poiché i neonati allattati al seno possono essere a rischio anche con somministrazioni di TREVICTA molto precedenti all'allattamento. TREVICTA non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti rilevanti negli studi non-clinici.

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

Paliperidone può avere influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, a causa di effetti potenziali a carico del sistema nervoso e di natura visiva, quali sedazione, sonnolenza, sincope e visione offuscata (vedere paragrafo 4.8). Pertanto ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o usare macchinari fin quando non sia nota la sensibilità individuale a TREVICTA.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco riportate più frequentemente in $\geq 5\%$ dei pazienti in due studi clinici controllati in doppio cieco di TREVICTA sono state aumento di peso, infezione delle alte vie respiratorie, ansia, cefalea, insonnia e reazione al sito di iniezione.

Tabella delle reazioni avverse

Quelle che seguono sono tutte le reazioni avverse riportate con paliperidone, per categoria di frequenza stimata, negli studi clinici di paliperidone palmitato. Si applicano i seguenti termini e frequenze: *molto comune* ($\geq 1/10$); *comune* (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); *non comune* (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *rara* (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); *molto rara* ($< 1/10.000$); e *non nota* (non può essere stimata dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa al farmaco				
	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota ^a
Infezioni ed infestazioni		infezione delle alte vie respiratorie, infezione delle vie urinarie, influenza	polmonite, bronchite, infezione del tratto respiratorio, sinusite, cistite, infezione dell'orecchio, tonsillite, onicomicosi, cellulite	infezione dell'occhio, dermatite da acari, ascesso sottocutaneo	
Patologie del sistema emolinfopoietico			diminuzione della conta dei globuli bianchi, trombocitopenia, anemia	neutropenia, aumento della conta degli eosinofili	agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario			ipersensibilità		reazione anafilattica
Patologie endocrine		iperprolattinemia ^b		secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico, presenza di glucosio nelle urine	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		iperglicemia, aumento di peso, diminuzione di peso, appetito ridotto,	diabete mellito ^d , iperinsulinemia, aumento dell'appetito, anoressia, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue	chetoacidosi diabetica, ipoglicemia, polidipsia	intossicazione da acqua
Disturbi psichiatrici	insonnia ^e	agitazione, depressione, ansia	disturbi del sonno, mania, diminuzione della libido, nervosismo, incubi	catatonia, stato confusionale, sonnambulismo, appiattimento affettivo, anorgasmia	Disturbo dell'alimentazione correlato al sonno

Patologie del sistema nervoso		parkinsonismo ^c , acatisia ^c , sedazione/sonnolenza, distonia ^c , capogiri, discinesia ^c , tremore, cefalea	discinesia tardiva, sincope, iperattività psicomotoria, instabilità posturale, disturbo dell'attenzione, disartria, disgeusia, ipoestesia, parestesia	sindrome neurolettica maligna, ischemia cerebrale, non reattività agli stimoli, perdita di coscienza, riduzione del livello di coscienza, convulsioni ^c , disturbi dell'equilibrio, coordinazione anormale	coma diabetico, barcollamento
Patologie dell'occhio			visione offuscata, congiuntivite, secchezza oculare	glaucoma, disturbi del movimento oculare, roteazione degli occhi, fotofobia, aumento della lacrimazione, iperemia oculare	sindrome dell'iride a bandiera (intraoperatoria)
Patologie dell'orecchio e del labirinto			vertigini, tinnito, dolore all'orecchio		
Patologie cardiache		tachicardia	blocco atrioventricolare, disturbo della conduzione, prolungamento dell'intervallo QT all'ECG, sindrome tachicardica ortostatica, bradicardia, elettrocardiogramma anormale, palpitazioni	fibrillazione atriale, aritmia sinusale	
Patologie vascolari		ipertensione	ipotensione, ipotensione ortostatica	trombosi venosa, rossore del viso	embolia polmonare, ischemia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse, congestione nasale	dispnea, dolore faringolaringeo, epistassi, congestione del tratto respiratorio, sibili	sindrome da apnea del sonno, congestione polmonare, rantoli	iperventilazione, polmonite da aspirazione, disfonia
Patologie gastrointestinali		dolore addominale, vomito, nausea, costipazione, diarrea, dispepsia, mal di denti	fastidio addominale, gastroenterite, disfagia, bocca secca, flatulenza	pancreatite, gonfiore della lingua, incontinenza fecale, fecaloma, cheilite	ostruzione intestinale, ileo
Patologie epatobiliari		aumento delle transaminasi	aumento della gamma-glutamyl-transferasi, aumento degli enzimi epatici		ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			orticaria, prurito, rash, alopecia, eczema, pelle secca, eritema, acne	eruzione da farmaco, ipercheratosi, forfora	<u>sindrome di Stevens-Johnson / necrolisi epidermica tossica</u> , angioedema, alterazione del colore della cute, dermatite seborroica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		dolore muscoloscheletrico, lombalgia, artralgia	aumento della creatina fosfochinasi ematica, spasmi muscolari, rigidità articolare, debolezza muscolare, dolore al collo	rabdomiolisi, gonfiore articolare	postura anomala
Disturbi renali e urinari			incontinenza urinaria, pollachiuria, disuria	ritenzione urinaria	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		amenorrea, galattorrea,	disfunzione erettile, disturbi eiaculatori, disturbi mestruali ^c , ginecomastia, disfunzione sessuale, dolore mammario	fastidio mammario, ingorgo mammario, ingrossamento mammario, perdite vaginali	priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		piressia, astenia, affaticamento, reazione al sito di iniezione	edema facciale, edema ^e , aumento della temperatura corporea, andatura anomala, dolore toracico, fastidio toracico, malessere, indurimento	ipotermia, brividi, sete, sindrome da sospensione del farmaco, ascesso al sito di iniezione, cellulite al sito di iniezione, cisti al sito di iniezione, ematoma al sito di iniezione	diminuzione della temperatura corporea, necrosi al sito di iniezione, ulcera al sito di iniezione
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			caduta		

^a La frequenza di queste reazioni avverse è definita come “non nota” in quanto non sono state osservate in studi clinici su paliperidone palmitato. Queste originano sia da segnalazioni spontanee post marketing per i quali la frequenza non può essere stabilita sia da studi clinici su risperidone (qualsiasi formulazione) o paliperidone orale e/o report post marketing

^b Fare riferimento a ‘iperprolattinemia’ sotto.

^c Fare riferimento a ‘sintomi extrapiramidali’ sotto.

^d In studi clinici controllati con placebo, il diabete mellito è stato segnalato nello 0,32% dei pazienti trattati con paliperidone iniettabile a somministrazione mensile rispetto ad una percentuale dello 0,39% del gruppo placebo. L'incidenza complessiva di tutti gli studi clinici è stata dello 0,65% di tutti i pazienti trattati con paliperidone palmitato a somministrazione mensile.

^e **Insonnia include:** insonnia iniziale, insonnia centrale; **Convulsione include:** convulsioni a tipo grande male; **Edema include:** edema generalizzato, edema periferico, edema plastico; **Disturbi mestruali include:** mestruazioni ritardate, mestruazioni irregolari, oligomenorrea.

Effetti indesiderati riportati con le formulazioni di risperidone

Paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, pertanto, i profili delle reazioni avverse di questi due composti (inclusendo sia le formulazioni orali sia quelle iniettabili) sono reciprocamente pertinenti.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazione anafilattica

Raramente, durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di reazione anafilattica dopo l'iniezione con paliperidone palmitato a somministrazione mensile in pazienti che in precedenza avevano tollerato risperidone orale o paliperidone orale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni al sito di iniezione

Negli studi clinici di TREVICTA il 5,3% dei soggetti ha riportato una reazione avversa relativa al sito di iniezione. Nessuno di questi eventi era grave né ha portato all'interruzione. In base al giudizio degli sperimentatori, indurimento, arrossamento e gonfiore erano assenti o lievi in $\geq 95\%$ delle valutazioni. Il dolore nel sito di iniezione valutato dai soggetti sulla base di una scala visuo-analogica era basso e nel tempo è diminuito di intensità.

Sintomi extrapiramidali (EPS)

Negli studi clinici di TREVICTA acatisia, discinesia, distonia, parkinsonismo e tremore sono stati riportati, rispettivamente, nel 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% e 1,4% dei soggetti.

Gli EPS includevano una analisi aggregata dei seguenti termini: parkinsonismo (include disturbo extrapiramidale, sintomi extrapiramidali, fenomeno *on-off*, morbo di Parkinson, crisi parkinsoniana, ipersecrezione salivare, rigidità muscoloscheletrica, parkinsonismo, perdita di saliva, rigidità a ruota dentata, bradicinesia, ipocinesia, facies a maschera, tensione muscolare, acinesia, rigidità nucale, rigidità muscolare, andatura parkinsoniana e riflesso glabellare anomalo, tremore parkinsoniano a riposo), acatisia (include acatisia, irrequietezza, ipercinesia, sindrome delle gambe senza riposo), discinesia (include discinesia, corea, disturbo del movimento, contrazioni muscolari, coreoatetosi, atetosi e mioclonia), distonia (include distonia, spasmo cervicale, emprostotono, crisi oculogira, distonia oromandibolare, *risus sardonius*, tetania, ipertonica, torcicollo, contrazioni muscolari involontarie, contrattura muscolare, blefarospasmo, oculogiro, paralisi linguale, spasmo facciale, laringospasmo, miotonia, opistotono, spasmo orofaringeo, pleurototo, spasmo linguale e trisma), e tremore.

Aumento di peso

Nello studio di sospensione randomizzato a lungo termine, è stato riportato un aumento anomalo $\geq 7\%$ del peso corporeo dal basale all'endpoint della fase in doppio cieco nel 10% dei soggetti nel gruppo TREVICTA e nell'1% dei soggetti nel gruppo placebo. Al contrario, una diminuzione anomala di peso ($\geq 7\%$) dal basale all'endpoint della fase in doppio cieco è stata riportata nell'1% dei soggetti nel gruppo TREVICTA e nell'8% dei soggetti nel gruppo placebo. La variazione di peso media dal basale all'endpoint della fase in doppio cieco è stata +0,94 kg per il gruppo TREVICTA e -1,28 kg per il placebo.

Iperprolattinemia

Durante la fase in doppio cieco dello studio di sospensione, randomizzato a lungo termine, incrementi di prolattina oltre il range di riferimento ($> 13,13$ ng/mL nei maschi e $> 26,72$ ng/mL nelle femmine) sono stati osservati in percentuale maggiore in uomini e donne del gruppo TREVICTA rispetto al gruppo placebo (9% vs. 3% e 5% vs. 1%, rispettivamente). Nel gruppo TREVICTA la variazione media dal basale all'endpoint della fase in doppio cieco è stata +2,90 ng/mL per gli uomini (vs. -10,26 ng/mL nel gruppo placebo) e +7,48 ng/ml per le donne (vs. -32,93 ng/mL nel gruppo placebo). Una donna (2,4%) nel gruppo TREVICTA ha sviluppato una reazione avversa di amenorrea, mentre tra le donne del gruppo placebo, e tra gli uomini di entrambi i gruppi, non sono state osservate reazioni avverse potenzialmente correlate alla prolattina.

Effetti di classe

Con la somministrazione di antipsicotici possono manifestarsi prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari (fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare), morte improvvisa inspiegata, arresto cardiaco e torsione di punta.

Con i medicinali antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, comprendenti casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda (frequenza non nota).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In generale, i segni e i sintomi attesi sono quelli dovuti ad un'accentuazione degli effetti farmacologici noti di paliperidone, cioè sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione, prolungamento dell'intervallo QT e sintomi extrapiramidali.

Sono stati riportati torsione di punta e fibrillazione ventricolare in un paziente in una condizione di sovradosaggio con paliperidone orale. In caso di sovradosaggio acuto, è necessario considerare la possibilità che siano utilizzati più farmaci.

Gestione

Nel valutare le esigenze di trattamento ed il recupero devono essere considerate la natura di rilascio prolungato del farmaco e la lunga emivita di eliminazione di paliperidone. Non esiste un antidoto specifico a paliperidone. Devono essere impiegate misure generali di supporto; stabilire e mantenere la pervietà delle vie respiratorie e assicurare un'adeguata ossigenazione e ventilazione.

Il monitoraggio cardiovascolare deve essere iniziato immediatamente e deve includere un monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali fluidi endovenosi e/o agenti simpaticomimetici. In caso di sintomi extrapiramidali gravi devono essere somministrati agenti anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e la supervisione medica fino al ristabilimento del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX13

TREVICTA contiene una miscela racemica di (+)- e (-)-paliperidone.

Meccanismo d'azione

Paliperidone è un bloccante selettivo degli effetti delle monoammine, le cui proprietà farmacologiche sono differenti da quelle dei neurolettici tradizionali. Paliperidone si lega fortemente ai recettori serotoninergici 5-HT₂ e dopaminergici D₂. Paliperidone blocca anche i recettori adrenergici alfa₁ e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H₁ e adrenergici alfa₂. L'attività farmacologica degli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone è qualitativamente e quantitativamente simile.

Paliperidone non si lega ai recettori colinergici. Sebbene paliperidone sia un forte antagonista D2, azione che si ritiene alleviare i sintomi della schizofrenia, causa minore catalessia e riduce le funzioni motorie in misura inferiore rispetto ai neurolettici tradizionali. L'antagonismo dominante centrale della serotonina può ridurre la tendenza di paliperidone a causare effetti indesiderati extrapiramidali.

Efficacia clinica

L'efficacia di TREVICTA nel trattamento di mantenimento della schizofrenia in soggetti che sono stati trattati adeguatamente per almeno quattro mesi con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile e le ultime due somministrazioni dello stesso dosaggio è stata valutata in uno studio di sospensione randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a lungo termine e uno studio di non-inferiorità, in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, a lungo termine. In entrambi gli studi l'*outcome* primario era basato sulla recidiva.

Nello studio di sospensione randomizzato a lungo termine, 506 soggetti adulti rispondenti ai criteri del DSM-IV per la schizofrenia sono stati arruolati nella fase di transizione in aperto e trattati con dosi flessibili di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile, somministrato nel muscolo deltoide o gluteo (50-150 mg) per 17 settimane (l'aggiustamento della dose avveniva alle settimane 5 e 9). Un totale di 379 soggetti ha poi ricevuto una singola dose di TREVICTA nel muscolo deltoide o nel gluteo nella fase di stabilizzazione in aperto (la dose era 3,5 volte l'ultima dose di paliperidone palmitato a somministrazione mensile). I soggetti considerati clinicamente stabili al termine della fase di stabilizzazione di 12 settimane sono stati quindi randomizzati 1:1 a TREVICTA o placebo in una fase in doppio cieco di durata variabile (la dose di TREVICTA era la stessa dell'ultima dose ricevuta durante la fase di stabilizzazione; questa dose rimaneva fissa per tutta la fase in doppio cieco). In questo periodo 305 soggetti stabili da un punto di vista sintomatologico sono stati randomizzati a continuare il trattamento con TREVICTA (n = 160) o placebo (n = 145) fino a recidiva, interruzione precoce, o termine dello studio. La variabile primaria di efficacia era il tempo alla prima recidiva. Lo studio è stato terminato sulla base di un'analisi *ad interim* prestabilita condotta quando 283 soggetti erano stati randomizzati e 42 eventi di recidiva erano stati osservati.

Sulla base dell'analisi finale (N = 305), 42 soggetti (29,0%) nel gruppo placebo e 14 soggetti (8,8%) nel gruppo TREVICTA hanno avuto un evento di recidiva durante la fase in doppio cieco. L'*hazard ratio* era 3,81 (IC 95% 2,08, 6,99) che indica una diminuzione del 74% del rischio di recidiva con TREVICTA rispetto a placebo. Un'analisi di Kaplan Meier del tempo alla recidiva per gruppo di trattamento è riportata nella Figura 1. Tra i due gruppi di trattamento vi era una differenza significativa del tempo alla recidiva ($p < 0,0001$) a favore di TREVICTA. Il tempo alla recidiva del gruppo placebo (mediana 395 giorni) era significativamente più breve che nel gruppo TREVICTA (mediana non stimabile per la bassa percentuale di soggetti con recidive [8,8%]).

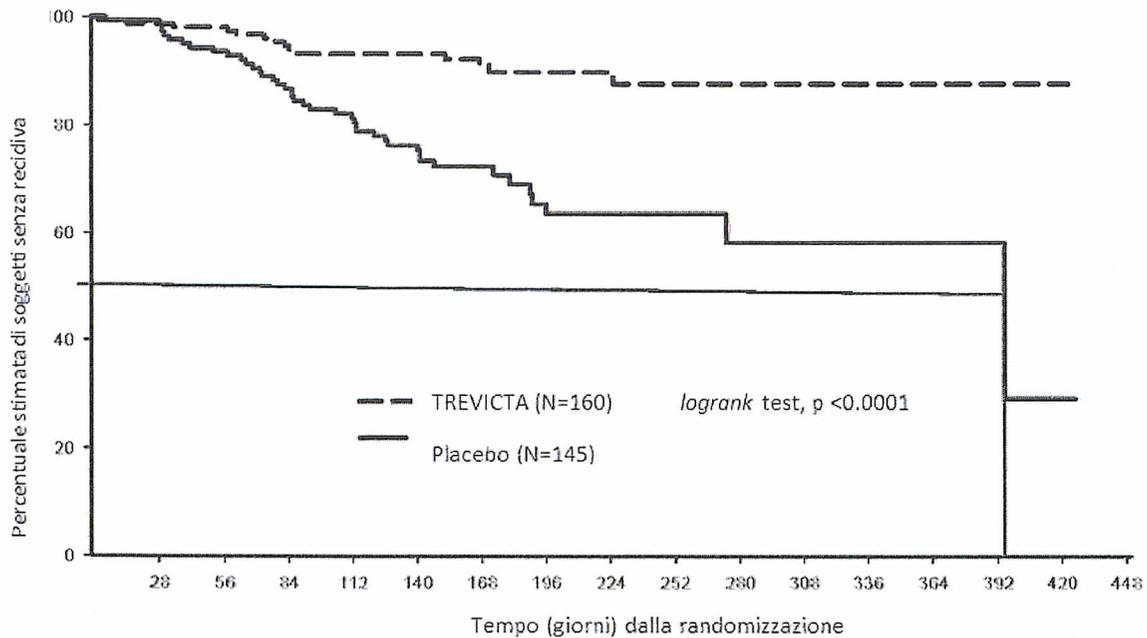


Figura 1: Curva di Kaplan-Meier del tempo alla recidiva – Analisi finale

Nello studio di non-inferiorità, 1429 soggetti con malattia riacutizzata (punteggio basale medio PANSS totale: 85,7) che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per la schizofrenia sono stati arruolati nella fase in aperto e trattati con paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile per 17 settimane. La dose poteva essere aggiustata (cioè essere 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg) all'iniezione delle settimane 5 e 9, e la sede dell'iniezione poteva essere il deltoide o il gluteo. Dei soggetti che soddisfacevano i criteri di randomizzazione alle settimane 14 e 17, 1016 sono stati randomizzati in proporzione 1:1 a continuare con iniezioni mensili di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile o a passare a TREVICTA, con una dose corrispondente a 3,5 volte quella di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile alla settimana 9 e 13, per 48 settimane. I soggetti hanno ricevuto TREVICTA una volta ogni 3 mesi e hanno ricevuto iniezioni di placebo negli altri mesi per mantenere il disegno in cieco. L'*endpoint* primario di efficacia dello studio era la percentuale di soggetti che non era andata incontro a recidiva al termine della fase in doppio cieco di 48 settimane sulla base della stima di Kaplan-Meier a 48 settimane (TREVICTA: 91,2%, paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile: 90,0%). Il tempo mediano alla recidiva in entrambi i gruppi non ha potuto essere stimato per la bassa percentuale di soggetti con recidiva. La differenza (IC 95%) tra i gruppi di trattamento era dell'1,2% (-2,7%-5,1%), e ha soddisfatto il criterio della non-inferiorità basato su un margine di -10%. Quindi il gruppo in trattamento con TREVICTA è stato non-inferiore a paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile. I miglioramenti del funzionamento, rilevati alla scala *Personal and Social Performance* (PSP), che erano stati osservati durante la fase di stabilizzazione in aperto, sono stati mantenuti durante la fase in doppio cieco in entrambi i gruppi di trattamento.

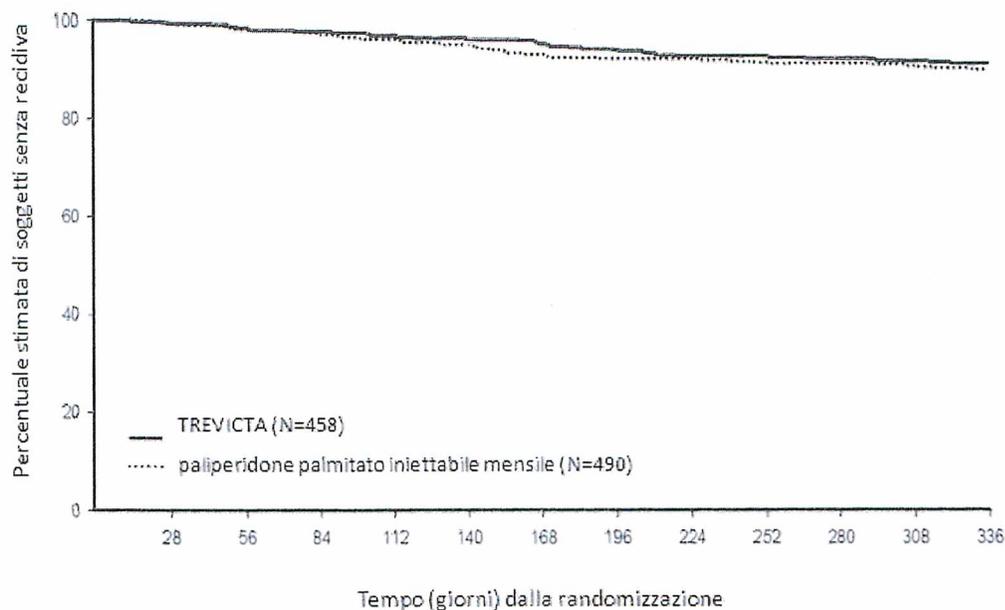


Figura 2: Curva di Kaplan-Meier del tempo alla recidiva per TREVICTA e paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile

I risultati di efficacia sono stati coerenti in tutti i sottogruppi di popolazione (sesso, età ed etnia) in entrambi gli studi.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TREVICTA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella schizofrenia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Data la solubilità in acqua estremamente bassa, la formulazione trimestrale di paliperidone palmitato si dissolve lentamente dopo l'iniezione intramuscolare prima di essere idrolizzato a paliperidone e assorbito nella circolazione sistemica. Il rilascio della sostanza attiva ha inizio già al giorno 1 e persiste per almeno 18 mesi.

I dati presentati in questo paragrafo sono basati su un'analisi farmacocinetica di popolazione. A seguito di una dose singola intramuscolare di TREVICTA, le concentrazioni plasmatiche di paliperidone si innalzano gradualmente per raggiungere concentrazioni plasmatiche massime a un T_{max} mediano di 30-33 giorni. A seguito dell'iniezione intramuscolare di TREVICTA a dosi di 175-525 mg nel muscolo deltoide si è osservata una C_{max} mediamente più elevata del 11-12% rispetto all'iniezione nel muscolo gluteo. Il profilo di rilascio e il regime posologico di TREVICTA determinano concentrazioni terapeutiche sostenute. L'esposizione totale di paliperidone a seguito della somministrazione di TREVICTA è stata proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi 175-525 mg, e circa proporzionale alla dose per la C_{max} . Il rapporto picco:valle medio allo stato stazionario per una dose di TREVICTA era di 1,6 dopo somministrazione nel gluteo e di 1,7 dopo somministrazione nel deltoide.

Il legame alle proteine plasmatiche di paliperidone racemico è del 74%.

A seguito della somministrazione di TREVICTA, gli enantiomeri (+) e (-) di paliperidone interconvertono, raggiungendo un rapporto AUC (+) / (-) di circa 1,7-1,8.

Biotrasformazione ed eliminazione

Una settimana dopo la somministrazione di una dose singola orale a rilascio immediato di 1 mg di ¹⁴C-paliperidone, il 59% della dose era escreto immutato nell'urina, dimostrando che paliperidone non è metabolizzato in modo esteso dal fegato. Circa l'80% della radioattività somministrata è stata recuperata nell'urina e l'11% nelle feci. *In vivo* sono stati identificati quattro percorsi metabolici, nessuno dei quali era responsabile di più del 10% della dose: dealchilazione, idrossilazione, deidrogenazione e scissione benzisossazolica. Sebbene gli studi *in vitro* abbiano suggerito un ruolo per il CYP2D6 e CYP3A4 nel metabolismo di paliperidone, non esiste evidenza *in vivo* che tali isoenzimi abbiano un ruolo significativo nel metabolismo di paliperidone. Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che nella clearance apparente di paliperidone non esiste alcuna differenza distinguibile, dopo somministrazione di paliperidone orale, tra metabolizzatori estensivi e lenti dei substrati di CYP2D6. Studi *in vitro* in microsomi epatici umani hanno dimostrato che paliperidone non inibisce in maniera sostanziale il metabolismo dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, che comprendono CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, e CYP3A5.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che paliperidone è un substrato di P-gp e ad alte concentrazioni è un debole inibitore di P-gp. Non sono disponibili dati *in vivo* e la rilevanza clinica è sconosciuta.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'emivita apparente mediana di paliperidone a seguito della somministrazione di TREVICTA nell'intervallo di dose 175-525 mg variava da 84 a 95 giorni dopo iniezioni nel deltoide e da 118 a 139 giorni dopo iniezioni nel gluteo.

Paliperidone palmitato iniezione trimestrale versus altre formulazioni di paliperidone

TREVICTA è stato sviluppato per rilasciare paliperidone per un periodo di 3 mesi, mentre paliperidone palmitato iniettabile in formulazione mensile viene somministrato una volta al mese. TREVICTA, se somministrato a dosi 3,5 volte maggiori della corrispondente dose di paliperidone palmitato iniettabile a somministrazione mensile (vedere paragrafo 4.2), determina esposizioni di paliperidone simili a quelle ottenute con le corrispondenti dosi mensili di paliperidone palmitato, le quali corrispondono alle dosi di paliperidone compresse a rilascio prolungato somministrato una volta al giorno. Il range di esposizione di TREVICTA è compreso nel range delle dosi approvate di paliperidone compresse a rilascio prolungato.

Insufficienza epatica

Paliperidone non viene metabolizzato estensivamente nel fegato. Anche se TREVICTA non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. In uno studio con paliperidone orale in soggetti con insufficienza epatica moderata (classe B di Child-Pugh), le concentrazioni plasmatiche di paliperidone libero erano simili a quelle dei soggetti sani. Paliperidone non è stato studiato in pazienti con grave insufficienza epatica.

Insufficienza renale

TREVICTA non è stato studiato in maniera sistematica in pazienti con insufficienza renale. La disposizione di una singola dose orale di 3 mg di paliperidone compresse a rilascio prolungato è stata studiata in soggetti con vari gradi di funzionalità renale. L'eliminazione di paliperidone è diminuita al diminuire della clearance della creatinina stimata. La clearance totale di paliperidone era ridotta in media del 32% nei soggetti con funzionalità renale lievemente compromessa (CrCl = da 50 a < 80 mL/min), del 64% in quelli con compromissione moderata (CrCl = da 30 a < 50 mL/min), e del 71% nei casi di compromissione grave (CrCl = da 10 a < 30 mL/min), corrispondenti a un incremento medio nell'esposizione (AUC_{inf}) rispettivamente di 1,5, 2,6 e 4,8 volte rispetto ai soggetti sani.

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato evidenza di differenze farmacocinetiche dovute all'età.

Indice di massa corporea (BMI)/peso

In soggetti sovrappeso e obesi si osservano C_{max} inferiori. Alla stato stazionario apparente con TREVICTA le concentrazioni di valle erano simili in soggetti normali, sovrappeso e obesi.

Etnia

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato evidenza di differenze farmacocinetiche dovute all'etnia.

Sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha rilevato evidenza di differenze farmacocinetiche dovute al sesso.

Fumo

In base agli studi *in vitro* condotti utilizzando enzimi di fegato umano, paliperidone non costituisce un substrato per il CYP1A2; pertanto il fumo non dovrebbe avere alcun effetto sulla farmacocinetica di paliperidone. L'effetto del fumo sulla farmacocinetica di paliperidone non è stato studiato con TREVICTA. Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati con paliperidone compresse orali a rilascio prolungato ha dimostrato un'esposizione a paliperidone leggermente inferiore nei fumatori rispetto ai non-fumatori. Tuttavia, è improbabile che la differenza possa essere clinicamente rilevante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare (formulazione mensile) e paliperidone somministrato per via orale nel ratto e nel cane hanno mostrato principalmente effetti farmacologici, come sedazione, ed effetti mediati dalla prolattina su ghiandole mammarie e genitali. Negli animali trattati con paliperidone palmitato è stata notata una reazione infiammatoria a livello del sito di iniezione intramuscolare. Occasionalmente si è verificata la formazione di un ascesso.

Negli studi sulla riproduzione dei ratti con risperidone orale, che è largamente convertito a paliperidone nel ratto e nell'uomo, sono stati notati eventi avversi sul peso alla nascita e sulla sopravvivenza della prole. Non è stata osservata alcuna embriotossicità o malformazioni a seguito della somministrazione intramuscolare di paliperidone palmitato a ratte gravide fino alla dose più elevata (160 mg/kg/die) corrispondente a 2,2 volte il livello di esposizione nell'uomo alla massima dose raccomandata di 525 mg. Altri antagonisti della dopamina, se somministrati ad animali gravidi, hanno causato effetti negativi sull'apprendimento e sullo sviluppo motorio nella prole.

Paliperidone palmitato e paliperidone non sono stati genotossici. Negli studi sulla carcinogenicità orale di risperidone condotti su ratti e topi, sono stati rilevati aumenti di adenomi ipofisari (topo), adenomi del pancreas endocrino (ratto), e adenomi mammari (entrambe le specie). Il potenziale carcinogenico di paliperidone palmitato iniettato per via intramuscolare è stato valutato nei ratti. Alle dosi di 10, 30 e 60 mg/kg/mese si è verificato un aumento statisticamente significativo di adenocarcinomi mammari nelle femmine. I maschi hanno mostrato un aumento statisticamente significativo di adenomi e carcinomi della ghiandola mammaria alle dosi di 30 e 60 mg/kg/mese che rappresentano 0,6 e 1,2 volte il livello di esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo di 525 mg. Questi tumori possono essere correlati al prolungato antagonismo sui recettori D2 della dopamina e all'iperprolattinemia. La rilevanza di questi riscontri tumorali nei roditori in termini di rischio per l'uomo è sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20
Poli(etil)en glicole 4000
Acido citrico monoidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita (copolimero con olefina ciclica) con fermo per stantuffo, alette impugnatura siringa e tappo di chiusura (gomma bromobutile) con un ago di sicurezza da 22 G, 1 ½ pollici (0,72 mm x 38,1 mm) e un ago di sicurezza 22G 1 pollice (0,72 mm x 25,4 mm).

Confezioni:

La confezione contiene 1 siringa pre-riempita e 2 aghi

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Le istruzioni complete per l'uso e la manipolazione di TREVICTA sono fornite nel foglio illustrativo (vedere le informazioni destinate esclusivamente ai medici o sanitari).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/971/007
EU/1/14/971/008
EU/1/14/971/009
EU/1/14/971/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 Dicembre 2014

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

U.O.C. Acquisizione Beni e Servizi

Affidamento della fornitura di specialità medicinale Trevicta nelle more dell'espletamento della procedura di affidamento da parte di A.R.I.C. Agenzia regionale per l'informatica e la committenza. RDO n. 2930395. Cig. 90267440CD.

Uffici autorizzativi: UA_FARM_ATRI, UA_FARM_GIULIANOVA_UA_FARM_S_OMERO, UA_FARM_TERAMO

Fonte di finanziamento: FSN

Data 27.12.24


Il Dirigente

U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie

Si attesta la REGOLARITÀ CONTABILE della presente spesa che trova capienza nel Bilancio di previsione anno

_____.

Data: _____

Il Contabile

Il Dirigente

Della suestesa deliberazione viene iniziata la pubblicazione il giorno

30 DIC. 2021

con prot. n. 4167/21
all'Albo informatico della ASL per rimanervi 15 giorni consecutivi ai sensi del d.lgs. n. 267/2000 e della L.R. n. 28/1992.

La suestesa deliberazione diverrà esecutiva a far data dal _____ quindicesimo giorno successivo alla pubblicazione.

La suestesa deliberazione è stata dichiarata "immediatamente eseguibile"



Firma _____

L'Addetto alla pubblicazione informatica

La trasmissione al Collegio Sindacale è assolta mediante pubblicazione sull'Albo Aziendale.

Per l'esecuzione (E) ovvero per opportuna conoscenza (C) trasmessa a:

Coordinamenti/Dipartimenti e Distretti		Unità Operative		Staff	
Coordinamento Staff di Direzione		Segreteria Generale e Affari Legali		UOC Controllo di gestione	
Dipartimento Amministrativo	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Acquisizione Beni e Servizi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOC Formazione, Qualità e Comunicazione Strategica	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Tecnico-Logistico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività Economiche e finanziarie	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD Ufficio Relazioni con il Pubblico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Assistenza Territoriale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Gestione del Personale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD Servizio Prevenzione e Protezione Sicurezza Interna	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Coordinamento Assistenza Ospedaliera	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività Amministrative Assistenza Territoriale e Distrettuale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	UOSD CUP Aziendale e monitoraggio Liste di attesa	
Dipartimento Emergenza Urgenza	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Patrimonio, Lavori e manutenzioni	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Sistemi Informativi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Chirurgico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività amm.ve Dipartimenti Prevenzione e Salute Mentale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		
Dipartimento Salute Mentale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Attività amm.ve dei Presidi Ospedalieri	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Oncologico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e gestione complessiva del PO di Teramo	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Medico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Atri	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento dei Servizi	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Giulianova	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	altre Funzioni di Staff	
Dipartimento di Prevenzione	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Direzione medica e Gestione complessiva PO di Sant'Omero	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Comitato Unico di Garanzia	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Dipartimento Materno-Infantile	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Area Distrettuale Adriatico	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Resp.le Prevenzione Corruzione e Trasparenza	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
Distretto di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Area Distrettuale Gran Sasso - Laga	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Internal Audit	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Servizio Farmaceutico Territoriale	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Organismo indipendente di valutazione	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Medicina Penitenziaria	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Ufficio Procedimenti Disciplinari	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Servizio Dipendenze Patologiche	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Gestione del Rischio	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Farmacia Ospedaliera di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	Relazioni Sindacali	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C	U.O. di	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		
	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> C		