



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

Determina Dirigenziale N. 413 del 05/06/2017

PROPONENTE: UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

OGGETTO: Affidamento, ai sensi dell'art.36 comma 2 lett.a) D.Lgs. n.50/2016, della fornitura di n. 500 cpr di Mifegyne 200 mg – CIG ZF31ED98A8.

REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE

Oggetto: Affidamento, ai sensi dell'art.36 comma 2 lett.a) D.Lgs. n.50/2016, della fornitura di n. 500 cpr di Mifegyne 200 mg – CIG ZF31ED98A8.

Direttore UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Premesso che

- il Direttore f.f. dell'U.O.C. Farmacia con pec del 29.05.2017 ha richiesto l'acquisto di n.1500 compresse di Mifegyne 200 mg, quale fabbisogno presunto sino al 31.12.2017 (allegato 1);
- come dichiarato dallo stesso Direttore f.f. UOC Farmacia trattasi di farmaco non presente su piattaforma SORESA, inserito nel PTO Aziendale ed esclusivo della ditta Nordic Pharma (all.1);
- con pec del 30.05.2017, al fine di provvedere in merito, è stata richiesta offerta alla Ditta Nordic Pharma esclusiva del farmaco sopraindicato (all.2);
- entro il termine di scadenza fissato è pervenuta l'offerta della ditta Nordic Pharma srl che ha, inoltre, comunicato che a far data dal 03.07.2017 il prodotto Mifegyne 200 mg sarà sostituito dal prodotto Mifegyne 600 mg (all.3);
- la sopraindicata comunicazione è stata trasmessa via pec in data 30.05.2017 al Direttore f.f. UOC Farmacia per relazione in merito;
- il Direttore della f.f. UOC farmacia ha inviato via mail il giorno 31.05.2017 nota in cui chiede di provvedere all'acquisto di Mifegyne 200 mg in una quantità bastevole fino alla cessata commercializzazione e, in successione il prodotto con dosaggio 600 mg (all.4);

Preso atto

- di quanto richiesto dalla UOC Farmacia Ospedaliera;
- che la spesa necessaria all'acquisto di n.500 cpr di Mifegyne 200 mg presso la ditta Nordic Pharma srl, quale fabbisogno presunto sino al 30.06.2017, è pari ad € 7.130,00 + iva al 10%, va imputata sul conto economico n.501010101 dell'autorizzazione n. 50 del bilancio 2017;

Visti

- il DURC e la visura Camerale della Società Nordic Pharma giacenti agli atti;

Considerato che

- la presente proposta di determinazione è formulata previa istruttoria ed estensione conformi alla normativa legislativa vigente in materia e può essere pubblicata integralmente;

REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE

DETERMINA

per i motivi espressi in narrativa di:

1. procedere all'acquisto, ai sensi dell'art. 36 comma 2 lettera a) del D.lgs 50/2016, presso la ditta Nordic Pharma srl, in quanto fornitrice in esclusiva, di n.500 cpr di Mifegyne 200 mg quale fabbisogno presunto sino al 30.06.2017, al prezzo offerto per complessivi € 7.130,00 + IVA al 10%;
2. imputare la spesa complessiva pari ad € 7.843,00 iva inclusa al 10% sino al 30.06.2017 sul conto economico n.501010101 dell'autorizzazione n. 50 del bilancio 2017;
3. prevedere la clausola di recesso, ai sensi del combinato disposto dagli artt.92 e 100 del D.Lgs. 159/2011, qualora vengano accertati elementi relativi a tentativi di infiltrazione mafiosa;
4. prevedere la clausola risolutiva espressa in caso di successivi analoghi affidamenti centralizzati regionali da parte di SoReSa spa;
5. trasmettere copia della presente determinazione al Collegio Sindacale, come per legge, all'UOC GEF e della Progettualità Europea e all'UOC Farmacia;

IL DIRETTORE UOC PROVVEDITORATO
ED ECONOMATO
DR.SSA MARISA DI SANO

Da "FARMACIA AORN CASERTA" <farmacia@ospedalecasertapec.it>

A "Provveditorato" <provveditorato@ospedalecasertapec.it>

Data lunedì 29 maggio 2017 - 09:54

Acquisto Mifegfyne 200 mg

Si chiede di provvedere all'acquisto di n° 1500 cpr di Mifegfyne 200 mg, fabbisogno presunto di circa 1 anno.

Il prodotto non è disponibile in So.Re.Sa. ed è esclusivo della ditta Nordic Pharma, il prodotto è presente nel PTO

Aziendale

UOC Farmacia



di rilievo nazionale
e di alta specializzazione

A.O.O. UOC Affari Generali - Ufficio Protocollo Generale
Protocollo: 0011599/U Data: 30/05/2017 14:50
Ufficio: UFFICIO PROTOCOLLO
Classifica:



**Unità Operativa Complessa
Provveditorato ed Economato**

Telefono 0823/232463-fax 0823/232512
e-mail: provveditorato@ospedale.caserta.it
pec: provveditorato@ospedalecasertapec.it

Spett.le

Nordic Pharma srl

nordic_pharma_srl@legpec.it

OGGETTO: FORNITURA URGENTE MIFEGYNE

Si invita codesta società a voler formulare la migliore offerta, in tempi brevi, praticando un ulteriore sconto rispetto all'ultimo preventivo, per la fornitura urgente di:

- n.750 cpr di Mifegyne

Le condizioni di fornitura sono le seguenti:

Luogo di consegna:

Magazzino Farmacia AORN "S.ANNA E S.SEBASTIANO" via Tescione Caserta.

Nella bolla di consegna, debitamente datata e numerata, secondo le vigenti disposizioni di legge in materia, dovrà essere indicato il numero del buono d'ordine, oltre alla descrizione del prodotto, la quantità, ecc. La ditta effettuerà le consegne a proprio rischio e con carico delle spese di qualsiasi natura.

Cessione dei crediti, cessione del contratto e subappalto

La cessione dei crediti derivanti dal presente contratto è soggetta alle disposizioni di cui all'art.106 del D.lgs. n.50/2016. In particolare, le cessioni dei crediti devono essere stipulate con atto pubblico o scrittura privata autenticata ed essere notificate alla stazione appaltante. Le stesse diventano efficaci ed opponibili alla stazione appaltante decorsi 45 giorni dalla notifica qualora non vengano rifiutate con apposita comunicazione.

È fatto divieto alla ditta aggiudicataria di cedere a terzi, in tutto o in parte, l'oggetto del contratto, pena l'immediata risoluzione dello stesso nonché il risarcimento di ogni conseguente danno. Non è ammesso il subappalto.

Fatturazione:

Si comunica che a far data dal 31 Marzo 2015 l'Azienda Ospedaliera "Sant'Anna e San Sebastiano" di Caserta accetterà le fatture solo nel formato elettronico secondo l'allegato A del DM n.55/2013 e s.m.e.i. Le fatture elettroniche indirizzate alla presente Azienda Ospedaliera devono contenere i seguenti elementi specifici (come riportato sul sito: www.indicepa.gov.it):

Denominazione Ente:	Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta
Codice IPA:	aosa_061
Codice Univoco Ufficio:	551B2G
Nome dell'Ufficio:	FATTURAZIONE
Cod. fisc. del Servizio di F.E.:	02201130610
Partita Iva :	02201130610

Pagamento:

il pagamento avverrà nei 60 (sessanta) giorni dalla data di ricezione delle fatture da parte del Servizio Economico-Finanziario dell'AORN, dopo l'acquisizione del visto di regolare esecuzione del Responsabile della UO di destinazione e, successivamente, del visto di liquidazione apposto dal Servizio di Tecnologia Ospedaliera e previo collaudo positivo.

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 3) della legge 136 del 2010 e s.m.i. il fornitore deve assumere gli obblighi di tracciabilità dei flussi finanziari; pertanto, per non incorrere nella risoluzione del contratto, ai sensi dell'art. 3) comma 9 bis della suddetta legge, deve comunicare mediante dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà - art. 47 DPR 445/2000 - gli estremi del c/c postale o bancario dedicato su cui effettuare i pagamenti, unitamente alle generalità ed al codice fiscale dei soggetti delegati ad operare sul conto, allegando fotocopia dei documenti di riconoscimento.

Il fornitore prende atto che il mancato utilizzo del conto corrente postale o bancario, ovvero degli altri strumenti che assicurino la tracciabilità dei movimenti finanziari, costituisce causa di risoluzione del contratto ai sensi dell'art. 3), comma 9 bis della legge 136/2010 e s.m.i.

L'impresa affidataria accetta, inoltre, tutte le clausole di cui al "Protocollo di Legalità" di cui la medesima società ha preso visione ed ha scaricato sul sito www.ospedale.caserta.it ad eccezione delle previsioni di cui all'art.2 co.2 punti h) e i) e di quelle di cui all'art.7 co.1 e all'art.8 co.1 clausola 7) e 8). (vedi delibere AORN n.6 del 31.01.14 e n.357 del 21.11.14)

Controversie

Per la soluzione di controversie eventualmente insorte nel corso dell'esecuzione della fornitura, sarà inizialmente tentata la composizione in via amministrativa. In caso di perdurante disaccordo la risoluzione del contenzioso sarà affidata al competente Tribunale di Santa Maria Capua Vetere.

Norme comuni

Per quanto non previsto espressamente dalla presente, si rinvia alla disciplina comunitaria e nazionale vigente in materia di contratti pubblici.

Ai sensi dell'art. 13 della legge 196/2003, il trattamento dei dati personali sarà improntato a liceità e correttezza, nella piena tutela dei diritti delle ditte partecipanti e della loro riservatezza con i contemperamenti previsti dalla L. 7 agosto 1990, nr. 241, in particolare il trattamento dei dati richiesti per la partecipazione alla presente gara ha la sola finalità di consentire l'accertamento del possesso dei requisiti di idoneità e dell'inesistenza di cause ostative.

Il Direttore UOC Provveditorato-Economato

dr.ssa. Marisa Di Sano



Da "PEC Farmacia" <farmacia@ospedalecasertapec.it>

A "provveditorato@ospedalecasertapec.it" <provveditorato@ospedalecasertapec.it>

Data mercoledì 31 maggio 2017 - 07:44

I: Fornitura urgente mifegyne

Considerata la nota in oggetto, si chiede di provvedere all'acquisto di mifegyne 200 mg in una quantità bastevole fino alla cessata commercializzazione e in seguito di trasformare il fabbisogno inviato di Mifegyne 200 mg in Mifegyne 600

mg.

Ciò per evitare disagi all'UOC richiedente

Dott.ssa Anna Dello Stritto

Da: provveditorato [mailto:provveditorato@ospedalecasertapec.it]

Inviato: martedì 30 maggio 2017 16:43

A: farmacia

Oggetto: Fornitura urgente mifegyne

La ditta Nordic Pharma ci comunica che a far data dal 03/07/2017 Mifegyne 200 mg® sarà sostituito da Mifegyne 600 mg.

(Mifegyne 600mg sarà disponibile a partire dal 12 giugno 2017. Al fine del completamento di eventuali procedure d'acquisto della nostra specialità Mifegyne® (Mifepristone), la invitiamo a considerare la nuova offerta di prodotto allegata unitamente all'RCP di Mifegyne 600mg).

Bisogna prendere in considerazione l'offerta della ditta Nordic Pharma.?

Allegato(i)

Mifegyne600_rcp_A4_18-05-2017.pdf (230 Kb)

Comunicazione sospensione della commercializzazione_Mifegyne 200 mg.pdf (471 Kb)

AZ OS Sant'Anna e S. Sebastiano
UOC Provveditorato ed Economato

E-mail: provveditorato@ospedalecasertapec.it

San Felice, 30 maggio 2017

Oggetto: offerta economica per la fornitura di Mifegyne 600mg[®] (Mifepristone)

Al fine del completamento di eventuali procedure d'acquisto della nostra specialità **Mifegyne[®] 600 mg**, forniamo di seguito i nostri dati e l'offerta di prodotto.

- Ragione sociale:
Nordic Pharma S.r.l. - P.IVA/CF: 04516021005
Sede Legale: Via Anulare Torre 10 – 20090 San Felice (MI)
Tel: 02.753 2629 - Fax: 02 703 01340
Iscrizione C.C.I.A.A. n. 04516021005
- Prodotto in offerta:
Mifegyne[®] 600mg (Mifepristone)
Confezione da 1 compressa in blister pvc/al
ATC: G03XB01
AIC: 038704033
- Offerta valida a tutto il 30.12.2017:
Prezzo al pubblico: € 98,40
Prezzo di cessione all'ospedale: € 49,20
IVA 10%
- Ordine minimo richiesto:
5 confezioni
- C/C dedicato:
Conto Corrente intestato a Nordic Pharma S.r.l. - BNL Agenzia di Segrate
IBAN: IT35 T 01005 20600 0000000001624
CIN: T - ABI: 01005 - CAB: 20600
N CONTO: 0000000001624

ITALY

- Eventuali Resi:

Entro e non oltre 10 giorni dal ricevimento della merce e previa comunicazione scritta delle ragioni del reso.

- Tempi di consegna:

Entro 7 giorni lavorativi dalla ricezione dell'ordine.

L'ordine dovrà essere inviato via fax al seguente numero: **02.95.75.32.15** oppure tramite e-mail all'indirizzo: **ordini.phc@dhl.com**.

Distinti saluti



Maurizio Cervo

Nordic Pharma S.r.l.

Strada Anulare Torre 10
20090 – San Felice (Milano)
Tel: +39 02.753.2629
Fax: +39 02.703.01340
info@nordicpharma.it

ITALY

Spett.le AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

Via del Tritone, 181

00187 - Roma

Ufficio Qualità delle procedure

Oggetto: Specialità medicinale **Mifegyne (p.a.: mifepristone)** 200 mg compresse, autorizzato con Determinazione AIFA n. 1460 del 24 novembre 2009, GU n. 286 del 09/12/2009, in commercio nelle seguenti presentazioni

Medicinale	Confezione	AIC
Mifegyne	"200 mg compresse", 1 compressa in blister PVC/AL	038704019
	"200 mg compresse" 3 compresse in blister PVC/AL	038704021

Rif. COMUNICAZIONE DI SOSPENSIONE DELLA COMMERCIALIZZAZIONE

Il sottoscritto Maurizio Cervo, Direttore Generale della società Nordic Pharma srl, concessionario di vendita in Italia del medicinale in oggetto, in nome e per conto di Exelgyn, sede legale in 216 Boulevard Saint Germain, 75007 Parigi, Francia, codice SIS **3148**, titolare in Italia dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale in oggetto

COMUNICA

Che la distribuzione del medicinale oggetto della presente, nelle confezioni sopra riportate, sarà sospesa per motivi commerciali in data 03/07/2017.

Con osservanza,

Nordic Pharma srl



Direttore Generale
Maurizio Cervo

ITALY

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mifegyne 600 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 600 mg di mifepristone. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse. Compresse di colore giallo chiaro, a forma di mandorla, biconvesse della lunghezza di 19 mm e larghezza di 11 mm con la scritta "M" su un lato e "600" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Per l'interruzione della gravidanza, il mifepristone anti-progesterone e la prostaglandina analogica possono essere prescritti e somministrati solo nel rispetto delle normative e dei regolamenti nazionali presenti nei vari paesi.

4.1 Indicazioni terapeutiche

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso.

Usato in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, fino al 63° giorno di amenorrea (vedere paragrafo 4.2).

2 - Preparazione all'azione degli analoghi delle prostaglandine nell'interruzione terapeutica della gravidanza (oltre il primo trimestre).

3 - Induzione del travaglio in caso di morte intrauterina fetale.

In pazienti nelle quali non è possibile utilizzare prostaglandine ad ossitocina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Il modo di somministrazione è il seguente:

• Fino al 49° giorno di amenorrea:

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 1 compressa da 600 mg) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine: misoprostolo 400 µg per via orale o gemeprost, 1 mg per via vaginale.

• Tra il 50° e il 63° giorno di amenorrea:

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 1 compressa da 600 mg) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine, gemeprost, 1 mg per via vaginale. Informazioni sulla posologia del misoprostolo a gemeprost sono presenti nei rispettivi fogli illustrativi.

2 - Preparazione all'azione degli analoghi delle prostaglandine nell'interruzione terapeutica della gravidanza.

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 1 compressa da 600 mg) 36-48 ore prima della somministrazione programmata della prostaglandina che verrà ripetuta secondo la frequenza indicata.

3 - Induzione del travaglio in caso di morte fetale intrauterina

Il mifepristone è assunto in un'unica dose orale giornaliera da 600 mg (cioè 1 compressa da 600 mg), per due giorni consecutivi. Il travaglio deve essere indotto con i metodi abituali qualora non abbia inizio 72 ore dopo la prima somministrazione di mifepristone. Il vomito entro 45 minuti dall'assunzione potrebbe provocare una diminuzione dell'efficacia del mifepristone: in tal caso si consiglia l'assunzione orale di una nuova compressa da 600 mg di mifepristone.

Popolazione pediatrica

Si dispone solo di dati limitati sull'uso del mifepristone nelle adolescenti.

Modo di somministrazione

Le compresse di mifepristone sono esclusivamente per uso orale e non devono essere assunte tramite alcuna altra via di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Questo prodotto NON DEVE MAI essere prescritto nei casi seguenti.

IN TUTTE LE INDICAZIONI:

- insufficienza surrenalica cronica,
- ipersensibilità al mifepristone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- asma severa non controllata dalla terapia,
- porfiria ereditaria.

Nell'indicazione: interruzione medica di gravidanza in corso

- gravidanza non confermata da esame ecografico o test di laboratorio,
- gravidanza oltre i 63 giorni di amenorrea,
- sospetta gravidanza extrauterina,
- controindicazioni all'analogo della prostaglandina scelto.

Nell'indicazione: preparazione all'azione degli analoghi delle prostaglandine nell'interruzione terapeutica della gravidanza (oltre il primo trimestre):

- controindicazioni all'analogo delle prostaglandine scelto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze A causa delle sue proprietà abortive, il mifepristone non deve mai essere usato in donne che desiderino portare a termine la gravidanza in corso. L'epoca della gravidanza deve essere determinata tramite colloquio ed esame clinico della paziente. Si raccomanda un'ecografia uterina.

In assenza di studi specifici, il mifepristone non è raccomandato in pazienti con:

- Malnutrizione
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale

1 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Questo metodo richiede il coinvolgimento attivo della paziente che deve essere informata sui requisiti del metodo.

- la necessità di associare un trattamento con un analogo della prostaglandina da somministrare, durante una seconda visita, 36-48 ore dopo la somministrazione del presente medicinale,
- la necessità di una visita di follow up (3° visita) da 14 a 21 giorni dalla somministrazione del mifepristone per verificare la completa espulsione,
- il possibile insuccesso del metodo, che comporta il ricorso ad un altro metodo per l'interruzione della gravidanza.

Nel caso si verifichi una gravidanza con un dispositivo intrauterino in situ, il dispositivo deve essere rimosso prima della somministrazione del mifepristone.

• Rischi correlati al metodo

- Fallimenti

Il rischio non trascurabile di proseguimento della gravidanza, che si verifica nell'1,3-7,5% dei casi, rende pertanto obbligatoria la visita di controllo per verificare che l'espulsione sia completa. Nella rara evenienza di una espulsione incompleta, è necessario effettuare l'interruzione tramite procedura chirurgica. L'efficacia del metodo di interruzione medica della gravidanza diminuisce con il numero di gravidanze portate a termine e, di conseguenza, con la crescente età della donna.

- Sanginamento

La paziente deve essere informata dell'evenienza di un prolungato sanguinamento vaginale (in media pari o superiore a 12 giorni dopo assunzione di mifepristone) che può essere abbondante. Il sanguinamento si verifica nella quasi totalità dei casi e non è in alcun modo prova di una espulsione completa. Il sanguinamento può verificarsi molto rapidamente dopo l'assunzione di misoprostolo, ma a volte anche più lentamente:

- Nel 60% dei casi, l'espulsione si verifica entro 4 ore dall'assunzione di misoprostolo,
- Nel restante 40% dei casi l'espulsione si verifica entro 24-72 ore dall'assunzione di misoprostolo.

In rari casi l'espulsione può verificarsi prima della somministrazione dell'analogo della prostaglandina (3% dei casi circa). Ciò non preclude la visita di controllo allo scopo di verificare la completa espulsione e lo svuotamento dell'utero. La paziente deve essere informata sull'impossibilità di intraprendere viaggi che la portino lontano dal centro di prescrizione fino a che non sia stata verificata la completa espulsione. Riceverà istruzioni precise su chi contattare e dove recarsi in caso si verificano problemi, soprattutto in caso di sanguinamento vaginale molto abbondante, cioè superiore a 12 giorni e/o più intenso del normale sanguinamento mestruale.

È necessaria una visita di controllo in un periodo tra i 14 ed i 21 giorni dall'assunzione di mifepristone per verificare con metodi appropriati (esame clinico, misurazione del livello di beta-hCG o ecografia) che l'espulsione sia stata completa e che il sanguinamento vaginale sia terminato. In caso di sanguinamento persistente (anche lieve) dopo la visita di controllo, deve esserne verificata la scomparsa nel giro di pochi giorni. Qualora si sospetti una gravidanza in atto, può essere necessario un ulteriore esame ecografico.

La persistenza di sanguinamento vaginale in questa fase potrebbe essere indice di aborto incompleto o di una gravidanza ectopica non diagnosticata e bisogna quindi considerare un trattamento appropriato. Dal momento che un sanguinamento abbondante che richieda un raschiamento emostatico si verifica nello 0-1,4% dei casi di interruzione medica di gravidanza, bisogna porre particolare attenzione alle pazienti con **disordini dell'emostasi** con ipocoagulabilità, o con **anemia**. La decisione di ricorrere al metodo medico o chirurgico deve essere stabilita con un consulto specialistico, a seconda del tipo di disordine dell'emostasi e del grado di anemia. In caso di una gravidanza in atto, diagnosticata dopo la visita di follow-up, si dovrà proporre alla paziente un altro metodo per l'interruzione della gravidanza.

- Infezione

Grafi casi (talvolta fatali) di sindrome da shock tossico e shock settico causato da patogeni atipici (*Clostridium sordellii* e *Escherichia coli*), sono stati riportati dopo l'interruzione medica della gravidanza effettuata con l'uso di mifepristone 200 mg seguita dalla somministrazione non autorizzata per via vaginale o orale di misoprostolo in compresse. I medici devono essere consapevoli di questa complicazione potenzialmente fatale.

Precauzioni di impiego

1 - In tutti i casi

In caso di una sospetta insufficienza surrenalica acuta, si raccomanda la somministrazione di desametasone. 1 mg di desametasone antagonizza una dose di 400 mg di mifepristone. A causa dell'attività antigliucocorticoidica del mifepristone, l'efficacia della terapia corticosteroidica a lungo termine, inclusi i corticosteroidi per inalazione nei pazienti asmatici, può risultare ridotta nei 3-4 giorni successivi all'assunzione di Mifegyne. È necessario un aggiustamento della terapia.

Alloimmunizzazione Rh

L'interruzione medica della gravidanza richiede la determinazione del fattore Rh del sangue e, quindi, la prevenzione dell'alloimmunizzazione Rh, così come altre misure generali abitualmente adottate nelle interruzioni di gravidanza.

Inizio della contraccezione dopo l'interruzione medica di gravidanza

Durante studi clinici si sono verificate gravidanze tra l'espulsione dell'embrione e la ripresa delle mestruazioni. Pertanto, quando un'interruzione di gravidanza effettuata per intervento medico è confermata dal punto di vista medico, si consiglia di iniziare immediatamente la contraccezione.

Altro

Ci si deve inoltre attenere alle precauzioni correlate agli analoghi delle prostaglandine.

2 - Interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso

Sono stati segnalati eventi cardiovascolari, mai mai gravi (infarto miocardico e/o spasmo delle arterie coronarie e grave ipotensione), dopo la somministrazione intravaginale e intramuscolare di una dose elevata di analoghi delle prostaglandine. Anche il misoprostolo somministrato per via orale potrebbe costituire un potenziale fattore di rischio di eventi cardiovascolari acuti. Per tale ragione, le pazienti a rischio per malattie cardiovascolari o patologie cardiovascolari conclamate (ad es. età superiore a 35 anni con tabagismo cronico, iperlipidemia, diabete) devono essere trattate con prudenza.

3 - Per l'impiego sequenziale di Mifegyne - Prostaglandina, in qualunque indicazione

Se indicato, si devono seguire le precauzioni relative alla prostaglandina utilizzata.

Metodo di somministrazione della prostaglandina

Durante l'assunzione, e per le tre ore successive, la paziente dovrebbe essere, in linea di principio, controllata presso il centro di trattamento allo scopo di non trascurare eventuali effetti acuti della somministrazione della prostaglandina. Il centro di trattamento deve essere dotato di adeguati servizi sanitari. Alle dimissioni dal centro di trattamento ogni donna deve essere dotata di idonei farmaci, secondo necessità, e dovrà essere informata in merito ai possibili sintomi e segnali che potrebbe provare e dovrebbe avere accesso diretto al centro di trattamento mediante telefono o accesso locale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Sulla base del metabolismo di questo farmaco, mediato da CYP3A4, è possibile che ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e succo di pompelmo possano inibire il metabolismo (aumentando i livelli sierici di mifepristone). Inoltre, rifampicina, desametasone, iperico e alcuni anticonvulsivi (fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) possono indurre il metabolismo del mifepristone (riducendo i livelli sierici di mifepristone). In base a informazioni sull'inibizione *in vitro*, la somministrazione contemporanea di mifepristone può indurre un aumento dei livelli sierici di farmaci che sono substrati del CYP3A4. A causa della lenta eliminazione del mifepristone dall'organismo, tale interazione può essere osservata per un periodo prolungato dopo la sua somministrazione. Perciò, si deve porre attenzione quando il mifepristone viene somministrato insieme a farmaci che sono substrati del CYP3A4 e hanno uno stretto intervallo terapeutico, inclusi alcuni agenti utilizzati in corso di anestesia generale. L'efficacia del metodo può, in via teorica, ridursi a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina (acido acetilsalicylico). Vi sono evidenze limitate che suggeriscono che la somministrazione contemporanea di FANS nel giorno di somministrazione della dose di

prostaglandina non influenza in modo sfavorevole gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica dell'interruzione medica di gravidanza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli animali (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza), l'efficacia abortiva del mifepristone preclude l'appropriata valutazione di qualsiasi effetto teratogeno della molecola. A dosi inferiori rispetto a quelle utilizzate a scopo abortivo, sono state osservate malformazioni nei conigli, ma non nei ratti, nei topi o nelle scimmie. Nella pratica clinica, sono stati riportati rari casi di malformazione delle estremità degli arti inferiori (tra cui piede-torta), nel caso in cui mifepristone è stato somministrato da solo o in associazione con le prostaglandine. Uno dei meccanismi possibili potrebbe essere la sindrome da banda amniotica. Comunque, i dati sono troppo limitati per determinare se la molecola è teratogena anche nell'uomo. Di conseguenza:

- Le pazienti devono essere informate sull'assoluta necessità della visita di follow-up, a causa del rischio di insuccesso del metodo medico di interruzione della gravidanza e del rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
- Nel caso in cui venga rilevata l'insuccesso del metodo alla visita di follow-up, la gravidanza deve essere interrotta e la paziente sia ancora d'accordo, l'interruzione della gravidanza deve essere portata a termine con un altro metodo.
- Nel caso in cui la paziente desideri portare a termine la gravidanza, deve essere avviato un attento monitoraggio ecografico della gravidanza, con particolare attenzione agli arti, presso un centro specializzato.

Allattamento al seno

Il mifepristone è secreto nel latte materno in quantità ridotte. Di conseguenza, l'impiego del mifepristone deve essere evitato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Il mifepristone non influisce sulla fertilità. È possibile che la donna abbia una nuova gravidanza immediatamente dopo il completamento dell'interruzione di gravidanza. Pertanto, è importante informare la paziente sulla necessità di avviare la contraccezione immediatamente dopo la conferma dell'interruzione di gravidanza.

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

Non sono noti dati che mostrino effetti sulla capacità di guidare veicoli. Potrebbero manifestarsi capogiri come effetto collaterale inerente la procedura di aborto. Considerare la possibilità di tale effetto collaterale prima di mettersi alla guida di veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza di incidenza degli effetti indesiderati è classificata come segue: - Molto comune ($\geq 1/10$) - Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) - Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) - Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) - Molto raro ($< 1/10.000$). Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni

Comune: - Infezione post-aborto. Infezioni sospette o confermate (endometrite, malattia infiammatoria pelvica) sono state riportate in meno del 5% delle pazienti.

Molto raro: - Sono stati riportati casi molto rari di shock tossico e settico, gravi o fatali (causati da *Clostridium sordellii* o *Escherichia coli*) anche senza la presenza di febbre o altri chiari sintomi di infezione, dopo interruzione medica di gravidanza mediante somministrazione vaginale o orale non autorizzata di misoprostolo in compresse per uso orale. I medici devono essere consapevoli di questa complicanza potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Patologie del sistema nervoso

Raro: - Cefalea

Patologie vascolari

Non comune: - Ipotensione (0,25%)

Patologie gastrointestinali

Molto comune: - Nausea, vomito, diarrea (gli effetti gastrointestinali correlati all'uso delle prostaglandine sono riportati frequentemente).

Comune: - Crampi, lievi o moderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: - Ipersensibilità: eruzione cutanea (0,2%).

Raro: - Sono inoltre stati riportati casi isolati di orticaria, eritema nodoso, e necrosi epidermica tossica.

Molto raro: - Angioedema

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto comune: - Contrazioni e crampi uterini (10 - 45%) molto comuni nelle ore successive all'assunzione della prostaglandina.

Comune: - Gravi sanguinamenti si verificano circa nel 5% dei casi e possono richiedere raschiamento ematostatico fino all'1,4% dei casi.

Raro: - Eccezionalmente è stata riportata la rottura dell'utero in seguito all'assunzione della prostaglandina, durante l'induzione di un'interruzione di gravidanza nel secondo trimestre o con l'induzione del travaglio per morte fetale durante il terzo trimestre. I casi riportati si sono verificati, in particolare, in donne pluripare o in donne che avevano subito un taglio cesareo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: - Malessere, sintomi vagali (vampate, capogiri, brividi), febbre.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In caso di ingestione accidentale di dosi massive, potrebbero verificarsi segni di insufficienza surrenalica. Segni di intossicazione acuta possono richiedere un trattamento specialistico che includa la somministrazione di desametasone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ALTRI ORMONI SESSUALI E MODULATORI DELLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA/ANTIPIGESTINICI. Codice ATC: G03XB01. Il mifepristone è uno steroide sintetico con un'azione antiprogesterinica, come risultato della competizione con il progesterone a livello dei recettori del progesterone. A dosaggi compresi tra 3 e 10 mg/kg per via orale, inibisce l'azione del progesterone endogeno o esogeno in varie specie animali (ratto, topo, coniglio e scimmia). Questa azione si esplica nei roditori sotto forma di interruzione della gravidanza. Nelle donne, a dosi superiori o uguali a 1 mg/kg, il mifepristone antagonizza gli effetti endometriali e miometriali del progesterone. In corso di gravidanza sensibilizza il miometrio all'azione di induzione delle contrazioni esercitata dalle prostaglandine. Durante il primo trimestre, un pretrattamento con mifepristone consente la dilatazione e l'apertura della cervice uterina. Mentre dati clinici hanno dimostrato che il mifepristone facilita la dilatazione della cervice, non sono disponibili dati che indichino che tale risultato possa contribuire a ridurre il tasso di complicanze precoci o tardive della procedura di dilatazione. In caso di interruzione precoce della gravidanza, la combinazione di un analogo della prostaglandina, utilizzato in un regime sequenziale dopo mifepristone, porta ad un aumento del tasso di successo di circa il 95% dei casi e accelera l'espulsione dell'embrione. In studi clinici, i risultati variano leggermente a seconda della prostaglandina utilizzata e del tempo di applicazione. Il tasso di successo è di circa il 95% quando 600 mg di mifepristone vengono combinati con misoprostolo 400 µg per via orale fino al 49° giorno di amenorrea, e raggiunge il 98% fino al 49°

giorno di amenorrea e il 95% fino al 63° giorno di amenorrea con il gemeprost applicato per via vaginale. Il tasso di insuccesso varia a seconda degli studi clinici e del tipo di prostaglandina impiegata. Gli insuccessi si verificano nel 1,3-7,5% dei casi che ricevono in sequenza Mifegyne, seguito da un analogo della prostaglandina, dei quali:

- 0 - 1,5% di gravidanze in corso
- 1,3 - 4,6% di aborto parziale, con espulsione incompleta
- 0 - 1,4% di raschiamento ematostatico.

Le combinazioni di mifepristone con altri analoghi delle prostaglandine diversi dal misoprostolo e dal gemeprost non sono state studiate. Durante l'interruzione terapeutica della gravidanza oltre il primo trimestre, il mifepristone somministrato alla dose di 600 mg, 36-48 ore prima della prima somministrazione di prostaglandina, riduce l'intervallo di induzione dell'aborto e riduce anche le dosi di prostaglandina necessarie per l'espulsione. Quando utilizzato per l'induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero, il mifepristone da solo induce l'espulsione in circa il 60% dei casi entro le 72 ore successive alla prima assunzione. In tale eventualità, la somministrazione di prostaglandine o farmaci ossitocici non sarebbe necessaria. Il mifepristone si lega al recettore glucocorticoidale. Negli animali, a dosaggi da 10 a 25 mg/kg inibisce l'azione del desametasone. Nell'uomo, l'azione antigliucocorticoidale è manifestata a dosi uguali o superiori a 1,5 mg/kg mediante un aumento compensatorio di ACTH e cortisol. L'attività biologica glucocorticoidale (GBA) può risultare depressa per parecchi giorni dopo un'unica somministrazione di 200 mg di mifepristone per interruzione della gravidanza. Le implicazioni cliniche correlate non sono chiare, tuttavia vomito e nausea possono risultare aumentati in donne suscettibili. Il mifepristone ha una debole azione anti-androgenica che si osserva solo negli animali durante somministrazione prolungata di dosi molto elevate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose unica di 600 mg, il mifepristone viene assorbito rapidamente. Il picco di concentrazione di 1,98 mg/l viene raggiunto dopo 1,30 ore (media di 10 soggetti). Dopo la somministrazione orale di basse dosi di mifepristone (20 mg), la biodisponibilità assoluta è del 69%.

Distribuzione

Nel plasma il mifepristone si lega per il 98% alle proteine plasmatiche: albumina e principalmente alfa-1 glicoproteina acida (AAG); tale legame è saturabile. A causa di questo legame specifico, il volume di distribuzione e la clearance plasmatica del mifepristone sono inversamente proporzionali alla concentrazione plasmatica di AAG.

Biotrasformazione

La N-demetilazione e l'idrossilazione terminale della catena 17-propinilica sono le principali vie metaboliche nel metabolismo ossidativo epatico.

Eliminazione

La risposta non è lineare. Dopo una fase di distribuzione, l'eliminazione inizialmente è lenta, la concentrazione infatti si riduce del 50% tra le 12 e le 72 ore circa, e poi è più rapida, con una emivita di eliminazione di 18 ore. Con le tecniche di saggio radiorecettoriale, l'emivita terminale è superiore a 90 ore, inclusi tutti i metaboliti di mifepristone in grado di legarsi ai recettori del progesterone. Il mifepristone viene essenzialmente escreto nelle feci. Dopo somministrazione di una dose radiomarcata pari a 600 mg, il 10% della radioattività totale viene eliminata nelle urine e il 90% nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici effettuati su ratti e scimmie fino ad una durata di 6 mesi, il mifepristone produceva effetti associati alla sua attività anti-ormonale (antiprogesterinica, antigliucocorticoidale e anti-androgenica). In studi sulla tossicità riproduttiva, il mifepristone agisce come un potente abortivo. Non è stato osservato alcun effetto teratogeno del mifepristone in ratti e topi sopravvissuti all'esposizione fetale. Nei conigli sopravvissuti all'esposizione fetale, tuttavia, sono state osservate anomalie fetali (volta cranica, cervello e cordone spinale). L'effetto era dipendente dalla dose. Nelle scimmie, il numero di feti sopravvissuti all'azione abortiva del mifepristone era insufficiente per una valutazione conclusiva. Non è stata osservata alcuna evidenza di teratogenicità in embrioni post-impianto di ratto e di scimmia esposti al mifepristone *in vitro*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra (E551), Amido di mais, Povidone (E1201), Magnesio stearato (E572), Cellulosa microcristallina (E460).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister in PVC/alluminio da 1, 8, 16 o 20 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EXELGYN - 216, Boulevard Saint-Germain - 75007 Parigi - Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038704033 - "600 MG COMPRESSE" 1 COMPRESA IN BLISTER PVC/AL
038704045 - "600 MG COMPRESSE" 8 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
038704058 - "600 MG COMPRESSE" 16 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
038704060 - "600 MG COMPRESSE" 32 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

N/A

Mifegyne® 600 mg - 1 confezione da 1 compressa € 98,40 - Prezzo massimo di cessione al SSN € 49,20

Classificazione ai fini della fornitura: OSP

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile.

NORDIC
PHARMA

Elementi di selezione: dettaglio conti

Autorizzazione				Provvedimento				Importo iniziale	Descrizione
Uff. Autor.	Anno	Numero	Sub.	Tipo	Anno	Numero	Esec.		
UFFAUT	2017	50	32					7 843,00	AFFIDAMENTO FORNITURA N.500 CPR DI MIFEGYNE 200MG CIG ZF31ED9BA8

Conto: 501010101 - PRODOTTI FARMACEUTICI CON AIC AD ECCEZ. DI VACCINI ED EMODERIVATI DI PROD. REGIONALE

Assestato	Scad. non in	Scad. in	Ordini non	Cassa Economale	Sub. Autorizzato	Disponibilità
7 843,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7 843,00

ASSESTATO	SCADENZE NON IN ORDINATIVO	SCADENZE IN ORDINATIVO	ORDINI NON LIQUIDATI	CASSA ECONOMALE	SUB. AUTORIZZATO	DISPONIBILITA'
7 843,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7 843,00



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

DETERMINA DIRIGENZIALE

PARERE CONTABILE

Registro Autorizzazioni n°: del

Budget Economico: 2017

Codice Conto: 501010101

Descrizione: PRODOTTI FARMACEUTICI CON AIC AD ECCEZ. DI VACCINI ED
EMODERIVATI DI PROD. REGIONALE

Presente Autorizzazione: €7.843,00 n° 50 SUB 32

Caserta, li 05/06/2017

UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA E DELLA
CHIANESE EDUARDO



**REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA
SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO
DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE**

Determina Dirigenziale N. 413 del 05/06/2017

PROPONENTE: UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

OGGETTO: Affidamento, ai sensi dell'art.36 comma 2 lett.a) D.Lgs. n.50/2016, della fornitura di n. 500 cpr di Mifegyne 200 mg – CIG ZF31ED98A8.

In pubblicazione dal 05/06/2017 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

**Atto immediatamente esecutivo
UOC AFFARI GENERALI E LEGALI
Direttore Eduardo Chianese**

Elenco firmatari

Di Sano Marisa - UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Eduardo Chianese - UOC GESTIONE ECONOMICO FINANZIARIA E DELLA PROGETTUALITA' EUROPEA

Per delega del Direttore della UOC AFFARI GENERALI E LEGALI, il funzionario Gabriella Perrotta