

Sanitario Nazionale (SSN). Tale attività è stata svolta grazie al network dei servizi ospedalieri d'urgenza e dei laboratori di tossicologia del SSN (in particolar modo il Laboratorio di Tossicologia Analitica Clinica – IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo di Pavia) che collaborano con il CAV di Pavia. Al 31 dicembre 2014 i servizi del SSN che partecipano al network del NEWS sono 227, distribuiti in tutte le regioni italiane. In particolare, nel 2014 sono stati inclusi fra i centri del network anche servizi di medicina interna, psichiatria, pediatria e neuropsichiatria infantile: ciò per iniziare a cercare di monitorare il fenomeno anche in relazione alle intossicazioni pediatriche e alle manifestazioni psichiatriche acute e croniche.

Le richieste di consulenza provenienti dai Servizi dell'Urgenza hanno riguardato prevalentemente casi di difficile inquadramento diagnostico-terapeutico, e per questi si è provveduto ad approfondire la diagnostica clinico-strumentale e tossicologica per la ricerca di NSP. Nei casi selezionati sono stati recuperati e centralizzati a Pavia i campioni biologici (e, ove disponibili, i campioni delle sostanze assunte) per effettuare analisi tossicologiche di secondo livello presso i laboratori dell'IRCCS Fondazione Maugeri di Pavia e dell'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Oltre alle classiche sostanze d'abuso (oppioidi classici, cocaina, etanolo, THC, amfetamine), per ogni paziente, sono state ricercate in modo specifico in media più di 200 nuove molecole: MDMA; buprenorfina; metadone; cannabinoidi sintetici (incluse più di 100 molecole della serie JWH/AM; 19 della serie URI44/XLR11; 13 della serie JWH250/RCS8); catinoni sintetici (20 molecole appartenenti al gruppo dei Mefedroni/Metcatinoni e 12 appartenenti al gruppo MDPV/MDPBP); GHB; GBL; ketamina; metossietamina; 6-monoacetilmorfina; 4-fluoroamfetamina; metamfetamine; anticolinergici (atropina e scopolamina); barbiturici; benzodiazepine e analoghi; benzofurani (5-APB/6-APB); caffeina; dimetiltriptamina; fenciclidina; fenetilamina (serie 2C: 2-C-I, 2-C-T7, 2-C-B, 2C-E, DOB); fentanili; levamisolo/tetramisolo; MDA (3,4-metilenediossiamfetamina); MDAI (5,6-metilenediossi-2-aminoindano); metorfano; PMMA-PMA; poppers (alchil nitriti); yohimbina.

### 3.1.6.1 La casistica studiata nel 2014

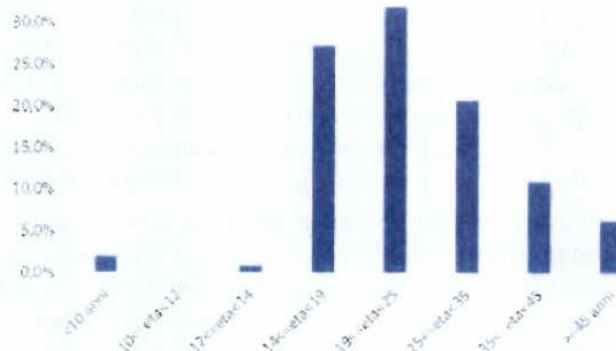
Fra i casi di difficile inquadramento clinico afferiti ai servizi d'urgenza del SSN per i quali è stata chiesta consulenza specialistica al CAV di Pavia, nel 2014 sono stati selezionati 256 pazienti con una sintomatologia giudicata dallo specialista del CAV come:

- riferibile all'assunzione di sostanze d'abuso poco note, oppure
- non strettamente correlabile alla sostanza d'abuso riferita in anamnesi, oppure
- riferibile a effetti di sostanze eccitanti/allucinogene anche in assenza di un sospetto anamnestico di consumo di sostanze d'abuso.

La distribuzione regionale dei 256 è stata la seguente: Emilia Romagna (70), Lombardia (45), Piemonte (42), Liguria (24), Veneto (20), Lazio (11), Marche (8), Trentino Alto Adige (7), Friuli Venezia Giulia (5), Sicilia (5), Umbria (4), Abruzzo (3), Sardegna (3), Valle d'Aosta (3), Puglia (2), Toscana (2), Basilicata (1) e Campania (1). Tale distribuzione non ha significato statistico-epidemiologico in quanto dipende da numerose variabili (es. n. di consulenze richieste dalla singola regione, popolazione residente).

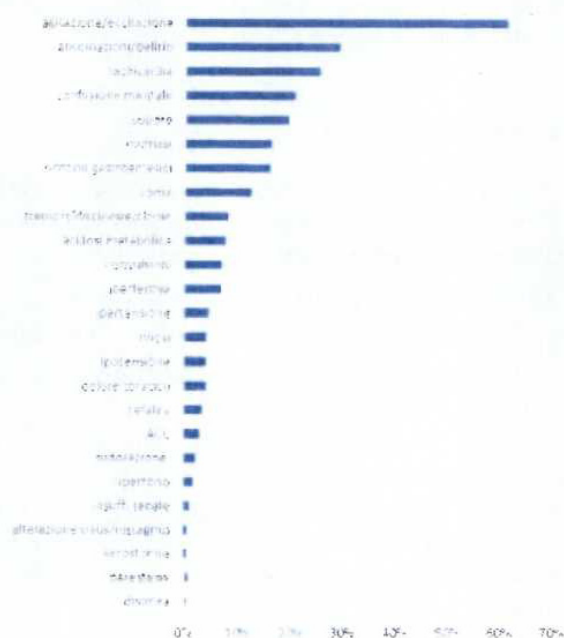
La distribuzione dei 256 casi per età (Figura 59) indica una maggior frequenza di intossicazione acuta da NSP fino ai 25 anni di età (circa il 60% dei casi), ma un interessamento non trascurabile di persone fra i 25 e i 50 anni di età.

Figura 59: Distribuzione per età dei 256 casi di intossicazione indagati nel 2014.



Le principali manifestazioni cliniche registrate in queste intossicazioni al momento della presentazione in pronto soccorso sono di tipo eccitatorio (agitazione/eccitazione, allucinazioni/delirio, tachicardia) associati, in alcuni casi, a neurodepressione fino al coma (Figura 8).

Figura 60: Manifestazioni cliniche dei 256 casi all'accettazione nei servizi d'urgenza.



Parte I Offerta di sostanze

131

Capitolo 3 Le nuove sostanze

Le principali sostanze riferite in anamnesi o assunte nei 256 pazienti sono risultate essere: cannabis (N = 51), cocaina (33), ecstasy-MDMA (25) [queste prime tre sostanze sono state frequentemente assunte in associazione a nuove sostanze psicoattive], oppioidi (22), ketamina (20), amfetamine (14), LSD (14), profumatori per ambiente/incensi (6), integratori alimentari/energy drink (5), mescalina (4), catinoni (2), GHB/GBL (2), kratom (2) e ibogaina (2). Alcuni pazienti hanno riferito l'assunzione di fenetilammine (serie 2C), difenidina, semi di stramonio e kamboo. In 93 casi (36.3%) il paziente non ha riferito/non è stato in gradi di riferire la tipologia di sostanze assunte.

In 246 casi (96.1%) è stato possibile analizzare i campioni biologici dei pazienti (campionamento e trasferimento del campione in urgenza): in 24 (9.8%) di questi 246, le analisi sono state eseguite in urgenza in relazione alla gravità del caso clinico, e in alcune circostanze è stato possibile reperire e analizzate anche il prodotto assunto o i suoi residui.

L'approfondimento clinico-anamnestico e i risultati delle analisi tossicologiche hanno permesso di identificare in numerosi casi la presenza di sostanze diverse rispetto a quelle dichiarate in anamnesi dal paziente.

Ad esempio, nei casi in cui il paziente non è stato in grado di riferire la sostanza assunta (n=93) sono state identificate le seguenti sostanze: levamisolo (7), ketamina (5), cocaina (5), MDMA (5), GHB (3), oppioidi (3), amfetamine/metamfetamine (2), metadone (2), metossietamina (2), PMA/PMMA (2), serie 2C (2), atropina (1), caffeina (1) e metilone (1).

Valutazione dei risultati delle analisi tossicologiche di secondo livello

Nel 2014 la gestione dei campioni biologici ha comportato interventi specifici per

- reperimento dei campioni in urgenza: in 222 casi i campioni sono stati recuperati dal CAV di Pavia tramite corriere espresso
- analisi tossicologica in urgenza in relazione alla gravità del caso: è stata effettuata per 24 pazienti
- analisi tossicologica di screening e di conferma (246 pazienti)
- organizzazione di specifica seroteca-urineteca per ulteriori e future analisi tossicologiche

Nei laboratori di Tossicologia Clinica e Sperimentale (CAV di Pavia, Fondazione Maugeri) e di Tossicologia clinica analitica (Fondazione Policlinico San Matteo) è stato possibile effettuare test di rapidi di screening su urine (metodi ELISA o EMIT) e analisi di conferma (metodi cromatografici) sui campioni di 246 pazienti, rilevando le positività riportate in Tabella 35.

**Tabella 35:** Sostanze d'abuso rilevate ai test analitici effettuati su 246 pazienti con clinica compatibile con intossicazione acuta da NSP.

Positività per droghe d'abuso "classiche" ai test di screening	Positività per NSP alle analisi di screening e di conferma
- 63 THC	- 23 per MDMA (22 su urina + 1 su sangue)
- 33 cocaina	- 17 per ketamina su urina (1 anche su sangue)
- 13 amfetamine	- 7 per metossietamina su urina (2 anche sul prodotto)
- 15 oppiacei	- 13 per amfetamina/metamfetamina su urina
- 21 MDMA	- 8 per fenetilamina 2C-I su urina
- 10 metadone	- 4 per GHB su urina (3 anche su sangue)
- 2 per LSD su urina	- 4 per cannabinoidi sintetici (1 per JWH-210+JWH-122 su sangue e per JWH-210+JWH-122+JWH-018 sul prodotto; 2 per 5F-APINACA su sangue e prodotto; 1 per JWH-081 su capello)
	- 3 per catinoni su urina (1 per MDPV, 2 per metilone)
	- 3 per caffeina su urina
	- 3 per metorfano/isomeri su urina
	- 2 per PMA/PMMA su urina
	- 2 per fenetilamina 2C-E su urina
	- 1 per atropina su urina
	- 1 per DMT su urina
	- 1 per mitraginina su urina e nel prodotto
	- 1 per psilocina su urina e psilocibina e psilocia nel prodotto
	- 1 per difenidina su urina e nel prodotto
	- 1 per ajmacilina e yohimbina/composti strutturalmente simili nel prodotto
	- 30 casi di intossicazione da cocaina tagliata con levamisolo

I campioni biologici sono stati analizzati utilizzando differenti metodiche di laboratorio (EMIT, ELISA, GC/MS, LC/MS, HPLC) anche in funzione della matrice biologica disponibile. Le positività riscontrate dai due laboratori possono, in alcuni casi, non essere riferite allo stesso paziente oppure non confrontabili.

Fra le positività riscontrate nei casi di intossicazione acuta da NSP identificati dal Centro Antiveneni di Pavia, vi sono 35 casi (Tabella 36) non ancora trasmessi con specifiche segnalazioni del NEWS in quanto non sono ancora terminati tutti gli accertamenti per verificare la presenza/assenza di altre sostanze d'abuso. Tali casi verranno trasmessi dal sistema nel 2015.

Parte I Offerta di sostanze 133  
 Capitolo 3 Le nuove sostanze

**Tabella 36:** Casi di intossicazione da NSP identificati nel 2014 e non ancora trasmessi attraverso specifiche segnalazioni del Sistema Nazionale di Allerta Precoce.

FAMIGLIA	MOLECOLA	NUMERO DI CASI
Serie 2C	2C-I	8
	2C-E	2
Metossietamina	-	9
Catinoni	MDPV	3
	Mefedrone + MDPV	1
	Metilone	2
Cannabinoidi sintetici	Apinaca	2
	JWH-018, JWH-122, JWH-210 (deuterium)	1
Difenidina		1
Dimetiltriptamina (DMT)		1
Mitraginina		1
MXE + PMA/PMMA		1
PMA/PMMA		1
PMA/PMMA + MDMA		1
Psilocina/psilocibina		1
<b>TOTALE</b>		<b>35</b>

#### Casi ad evoluzione letale

Nel 2014 sono stati registrati 10 casi ad evoluzione letale che hanno riguardato pazienti con età compresa tra 19 e 48 anni, tutti di sesso maschile. I casi si sono verificati in Lombardia (5 casi), Piemonte (1), Puglia (1), Trentino Alto-Adige (1), Umbria (1) e Veneto (1). Le sostanze dichiarate sono state eroina (4), cocaina (2), metamfetamina (1) e ecstasy (1); in 2 casi la sostanza non è stata dichiarata.

Le indagini analitiche di secondo livello eseguite presso i laboratori di Pavia (in 4 casi eseguite in urgenza) hanno rilevato le seguenti positività in sangue e urine: cocaina (2), oppiacei (1), MDMA (1) e MDMA+PMA/PMMA (1). Le analisi tossicologiche hanno evidenziato la positività in urine anche per venlafaxina (1 caso), tramadolo (1), risperidone, idrossi-risperidone, buprenorfina e norbuprenorfina (1). In 2 casi la ricerca di fentanili (sospettata clinicamente) è risultata negativa.

La causa del decesso è stata ricondotta in 1 caso a shock settico in paziente tossicodipendente e in 1 caso a intossicazione acuta da PMA/PMMA e MDMA. Nei restanti casi il decesso è stato determinato da una insufficienza multiorgano da possibile causa tossica.

In conclusione si può rilevare che:

- Il fenomeno delle NSP è di grande rilevanza clinico-tossicologica e costituisce un nuovo problema di salute pubblica sicuramente molto impegnativo: per poterlo fronteggiare dal punto di vista sanitario occorrono sicuramente nuove procedure e una nuova operatività del SSN.
- I test di screening consentono oggi di individuare con metodi semplici (es. ELISA) oltre alle classiche sostanze d'abuso (oppiacei, cocaina, amfetamine, THC, MDMA, buprenorfina, metadone) anche numerose nuove sostanze psicoattive fra cui ketamina, LSD, GHB, cannabinoidi sintetici (principalmente appartenenti alla serie JWH) e catinoni sintetici. L'impiego corretto di queste metodiche può contribuire a migliorare le possibilità diagnostiche del SSN.
- Il modello operativo in ambito clinico-tossicologico attraverso un CAV specializzato non solo consente un ottimale supporto specialistico per la diagnosi e cura dei pazienti, ma ha anche confermato, come negli anni precedenti, di fornire dati essenziali per il NEWS e per attività di prevenzione e regolatoria.
- L'interazione promossa dal NEWS fra sanità e altre Amministrazioni dello Stato (es. RIS-Arma dei Carabinieri, Agenzia delle Dogane, Polizia Scientifica) ha consentito una migliore e più rapida conoscenza del fenomeno, della sua continua variazione, e una condivisione di dati che consente una migliore e più rapida azione di prevenzione e di intervento (anche clinico).

### 3.1.7 Monitoraggio delle Nuove Sostanze Psicoattive

I cannabinoidi sintetici - molecole prodotte in laboratorio che agiscono sugli stessi recettori su cui agisce il principio psicoattivo della cannabis mimandone gli effetti sono oggetto di osservazione e di allerte sia in Italia che in Europa dal 2009. Il fenomeno è sotto monitoraggio da parte del Sistema di Allerta. Nel 2014 è stata registrata l'identificazione del cannabinoide sintetico AM-694 in campione urinario di un soggetto ricoverato per trauma maggiore; non sono stati segnalati nuovi casi di intossicazione acuta da cannabinoidi sintetici lasciando invariato il numero totale di 43 intossicazioni registrate ad oggi dal Sistema. Nonostante le segnalazioni di questa tipologia di prodotti possano sembrare in diminuzione, cannabinoidi sintetici di diversa tipologia sono stati rilevati in alcuni casi di intossicazione in corso di valutazione (dati non ancora diffusi dal CAV di Pavia e dal N.E.W.S.). Dall'inizio del 2014 sono inoltre stati registrati 11 nuovi sequestri di cannabinoidi sintetici, portando a 135 il numero delle segnalazioni complessive ad oggi registrate dal Sistema a partire dal 2010. Tra i nuovi sequestri, quasi la metà (6) erano relativi a cannabinoidi sintetici di nuova generazione per la prima volta identificati in Italia e non inclusi nelle Tabelle del D.P.R.309/90 e s.m.i. Nello specifico si trattava delle molecole 2NE1; 5F-AMBICA; AB-FUBINACA; BB-22; AKB48 (APINACA); AKB-48F.

Anche i catinoni sintetici, sostanze ad effetto stimolante, sono in continuo monitoraggio ed oggetto di allerta sia in Italia che in Europa sin dal 2009. Nel 2014 il Sistema non ha segnalato nuove intossicazioni correlate, o correlabili, all'assunzione di questa tipologia di sostanze, attestandosi ad un totale di 8 i casi segnalati in Italia dal 2009.

Similmente ai cannabinoidi sintetici, tuttavia, alcuni catinoni sintetici sono stati rilevati in casi di intossicazione in corso di valutazione (dati non ancora diffusi dal CAV di Pavia e dal N.E.W.S.).

Si continuano inoltre a registrare numerosi sequestri di catinoni sintetici effettuati sul territorio italiano: 76 nuove segnalazioni dall'inizio del 2014 relative a sequestri effettuati tra il 2013 e gennaio 2015 dove i catinoni più frequentemente rilevati sono stati il 4-metiletcatinone (4-MEC) con 16 segnalazioni; il 3-metilmeccatinone (3-MMC; n=13); il 3,4-metilendiossiprovalerone (MDPV; n= 11); metilone (n=7); pentedrone (n=5); alfa-PVP (n=5); mefedrone (n=4).

Diverse segnalazioni pervenute al Sistema nel 2014 riguardano fenetilammine. Le fenetilammine rappresentano una classe di molecole ad azione psicoattiva e stimolante piuttosto ampia che include anche l'amfetamina, la metamfetamina e la 3,4-metilendiossimetamfetamina (o MDMA, anche nota come ecstasy), molecole controllate dalla Convenzione Internazionale del 1971. Le fenetilammine si distinguono in diversi sottogruppi in funzione della sostituzione sull'anello aromatico, sulla catena alchilica e/o sull'azoto. Gli anni 2013-2014 sono stati caratterizzati dalla presenza sul territorio italiano di numerose nuove fenetilammine della serie denominata "NBOMe". Si tratta di fenetilammine dove sull'atomo di azoto è presente un gruppo 2-metossibenilico, una modifica strutturale che conferisce effetti non solo stimolanti ma anche allucinogeni. Si tratta di molecole molto potenti tanto che molti dei prodotti sequestrati (contenenti ad esempio 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe), erano francobolli ("blotters"), o altri supporti cartacei tipicamente utilizzati per adsorbire e dosare allucinogeni ad elevata potenza, molecole attive a dosi anche sub-molari. Delle 63 segnalazioni giunte dall'inizio del 2014 relative a sequestri di fenetilamine effettuati nel corso del 2013-2014, 20 erano sotto forma di francobolli, i rimanenti 43 erano sotto forma di compresse o polvere. Alcuni casi di intossicazione da fenetilamine (prevalentemente della classe 2-C) sono stati identificati e verificati analiticamente nel 2014: è stato previsto di poter diffondere la relativa segnalazione al sistema nel 2015, una volta terminate le procedure analitiche necessarie per confermare/escludere la contemporanea presenza di altre sostanze d'abuso.

Confermando la tendenza registrata nel 2013, sia ketamina che metossietamina sono state identificate in numerosi casi di intossicazione, anche molto gravi. Anche per queste intossicazioni è prevista la diffusione delle relative segnalazioni al sistema nel 2015, una volta terminate le procedure analitiche necessarie per confermare/escludere la contemporanea presenza di altre sostanze d'abuso. Nel periodo di riferimento sono stati registrati un sequestro di metossietamina e tre di ketamina sul territorio italiano.

### 3.1.8 Partite anomale di droghe "classiche"

#### *Cannabis con elevate percentuali di principio attivo*

Anche nel corso del 2014 numerose segnalazioni provenienti dalle Forze dell'Ordine hanno riguardato sequestri di cannabis e derivati con elevate percentuali del principio attivo  $\Delta^9$ -Tetraidrocannabinolo (THC). Si è trattato nello specifico di 24 segnalazioni giunte da varie Regioni d'Italia, relative a cannabis, infiorescenze, hashish, con percentuali di THC tra il 6% e il 44% con un picco del 60% in reperti sotto forma di olio.

#### *Metamfetamina ed ecstasy con elevate percentuali di principio attivo*

Nel corso del 2014 il Network del Sistema di Allerta è stato informato circa segnalazioni di metamfetamina e di ecstasy (3,4-metilediossietamfetamina o MDMA), sequestrate dalle Forze

dell'Ordine nel periodo 2013-2014 con elevate percentuali di principio attivo o in miscela con nuove sostanze psicoattive. Si è trattato nello specifico di 11 segnalazioni giunte da varie Regioni d'Italia da parte dell'Arma dei Carabinieri, relative a sequestri di metamfetamina e di MDMA ad elevata percentuale di principio attivo (fino al 94%) e di una preparazione denominata "Ya-Ba" costituita da metamfetamina e caffeina. Per la prima volta in Italia è stata individuata MDMA in copresenza con l'antipsicotico quetiapina e MDMA in reperti contenenti anche la fenetilammina 2C-E o con la PMMA.

#### *Eroina ad elevata percentuale di principio*

Nel 2014 il Sistema di Allerta ha registrato anche sequestri di eroina (diacilmorfina) ad elevata percentuale di principio attivo.

### **3.1.9 Nuovi tagli e/o adulteranti**

Le segnalazioni giunte al Sistema negli ultimi anni di attività evidenziano che le sostanze da taglio/adulteranti incontrate per l'eroina sono risultate essere varie, tra cui paracetamolo, caffeina, metorfano, clorochina, metronidazolo. Tetramisolo/levamisolo, dipirone, amminopirina, benzocaina, fenacetina, lidocaina, diltiazem, benzocaina, idrossizina, ibuprofene, acido borico, sono invece i tagli/adulteranti riscontrati per la cocaina.

#### *Eroina e metorfano*

Nel 2014 il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha continuato a registrare numerose segnalazioni provenienti dai centri collaborativi relative ad eroina adulterata con metorfano. A partire dalle prime segnalazioni datate luglio 2010, le segnalazioni complessive ad oggi ammontano a 74. Si tratta di eroina anomala, in alcuni casi con una percentuale di principio attivo al di sopra della media e adulterata con metorfano di cui però non è nota la stereochimica. Questa carenza rappresenta un problema da affrontare sia perché alcuni decessi di assuntori di droga negli ultimissimi anni sono riconducibili alla copresenza di questo adulterante, sia perché è necessario verificare nei fatti quale delle due forme miscelata all'eroina è responsabile di effetti così gravi. Ad oggi, nei rarissimi casi in cui reperti di eroina adulterata con metorfano sono stati analizzati con una opportuna tecnica chirale, è stato identificato il solo destrometorfano.

Si ricorda che le differenti caratteristiche tossicologiche hanno portato alla tabellazione della sola forma levogira essendo il levometorfano un oppioide molto potente. Il destrometorfano è un sedativo non soggetto al controllo per legge, ma possibile oggetto di uso ricreazionale non privo di rischi. Secondo quanto riportato nella letteratura medica internazionale, infatti, il consumo ricreazionale di destrometorfano è correlato a casi documentati di decesso (*J Anal Toxicol*, 33 (2), 99-103, 2009).

*Cocaina e tetramisolo/levamisolo*

Nel 2014 sono continuamente pervenute al Sistema di Allerta segnalazioni di sequestri di cocaina (29 reperti) contenenti tetramisolo/levamisolo, un antielmintico usato principalmente in veterinaria ma correlato in letteratura a casi di agranulocitosi negli assuntori di cocaina. Risulta pertanto importante continuare a monitorare la circolazione di partite di cocaina così adulterata e tenere alta l'attenzione dei servizi clinici d'urgenza sulla possibilità di riscontrare questa patologia soprattutto in assuntori abituali di cocaina. Ad oggi, non sono pervenute al Sistema segnalazioni relative a casi di agranulocitosi nel nostro Paese, ma per contro non è stato possibile escludere che si siano verificati casi che non è stato possibile ricondurre all'uso di cocaina. Tra i tanti adulteranti disponibili, una buona parte della cocaina pervenuta all'analisi continua ad essere tagliata con tetramisolo/levamisolo. Una possibile ragione di questa scelta è stata ipotizzata attraverso una ricerca condotta nel centro collaborativo dell'Università di Firenze e pubblicata nello scorso anno su una rivista internazionale. È stato rilevato che nell'uomo il principale metabolita del levamisolo è l'aminorex, molecola con proprietà allucinogene ed amfetamino-simili, che quindi può amplificare gli effetti della cocaina (*Bertol E. et al. Determination of aminorex in human urine samples by GC-MS after use of levamisole. J Pharm Biomed Anal 2011 55(5):1186-1189 doi: 10.1016/j.jpba.2011.03.039. Epub 2011 Apr 6*).

**3.1.10 Monitoraggio web per la prevenzione dell'offerta di droghe**

Nell'ambito del Sistema di Allerta, è attivo il monitoraggio della rete Internet per l'identificazione e segnalazione alle Forze dell'Ordine, dell'offerta di sostanze psicoattive al fine di prevenirne l'offerta. Nel 2014 le Forze dell'Ordine hanno segnalato l'identificazione di nuove sostanze psicoattive proprio in prodotti acquistati attraverso la rete Internet, confermando che questa modalità di acquisto è utilizzata anche in Italia. Relativamente a questi prodotti, il Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche – Reparto Investigazioni Scientifiche di Parma, ha individuato e segnalato la molecola 3,4-diclorometilfenidato (3,4-CTMP) sotto forma di compresse vendute come standard di laboratorio, il Laboratorio Analisi Sostanze Stupefacenti - Carabinieri di Milano, ha segnalato l'identificazione delle molecole etilfenidato, metiopropamina e fenetilamina (con benzocaina e caffeina come eccipienti) in materiale posto sotto sequestro a Milano e acquistato via Internet.

**3.1.11 Strumenti di aggiornamento**

Al fine di tenere costantemente aggiornato il network dei centri collaborativi del Sistema di Allerta ed altri partner sia italiani che internazionali, il Sistema di Allerta utilizza strumenti informativi differenziati a seconda delle finalità, dei destinatari e della specificità dei contenuti. Di seguito si riporta una sintesi descrittiva di tali strumenti:

- **Nuovo Database Istituzionale N.E.W.S.:** è stato realizzato un nuovo database istituzionale del Sistema Nazionale di Allerta Precoce (National Early Warning System – N.E.W.S.) nato dall'esigenza di memorizzare, strutturare e organizzare le informazioni che il Sistema raccoglie durante la propria attività, nonché le azioni che il Sistema intraprende

per gestirle a livello interno, nazionale e internazionale. Il database istituzionale ha un duplice obiettivo: intende essere lo strumento attraverso il quale sistematizzare le informazioni raccolte dal Sistema al fine di renderle comprensibili, interrogabili e georeferenziate nel tempo. Esso intende inoltre essere uno strumento di supporto alla gestione del attività stessa del Sistema di Allerta, impegnato in frequenti comunicazioni e aggiornamenti rivolti al proprio network dei centri collaborativi e all'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze.

Il database è suddiviso in tre distinte sezioni: analitica, clinica, operativa. Nella sezione analitica sono presenti soprattutto informazioni relative alle molecole segnalate (forma, struttura, peso molecolare, ecc.), ai metodi analitici utilizzati per rilevarle e alle risultanze analitiche relative ai materiali sequestrati e/o dai campioni raccolti; nella sezione clinica sono presenti informazioni relative ai casi di intossicazione acuta o di decessi correlati alla molecola segnalata, con registrazione dei segni e sintomi riportati e delle risultanze delle analisi di laboratorio condotte sui campioni biologici esaminati. Infine, nella sezione operativa vengono registrate le attività del Sistema Nazionale di Allerta Precoce.

Il Database Istituzionale N.E.W.S., pur ancora in fase di valutazione, è stato presentato alla comunità scientifica internazionale in occasione del 14th Annual meeting of the Reitox Early Warning System Network che si è tenuto presso la sede dell'Osservatorio Europeo EMCDDA, il 4 giugno 2014 a Lisbona in Portogallo.

- **Presentazione a congressi ed eventi nazionali ed internazionali:** nel corso del 2014 la struttura organizzativa ed operativa, nonché i dati di attività del Sistema di Allerta, sono stati presentati in diversi incontri nazionali ed internazionali, al fine di condividere le informazioni raccolte e di promuovere la conoscenza del Sistema. Di seguito vengono elencati gli eventi nazionali ed internazionali cui hanno preso parte i rappresentanti del Sistema, con i relativi contributi scientifici (relazioni, poster, abstract):

- Rimondo C. Il modello organizzativo dell'EWS. Presentazione Orale. Congresso Internazionale New Drugs 2014. 14-15 Maggio 2014, Roma.
- Macchia T. Problematiche analitiche e soluzioni: l'esempio italiano. Presentazione Orale. Congresso Internazionale New Drugs 2014. 14-15 Maggio 2014, Roma.
- Locatelli C. Problematiche cliniche e soluzioni: l'esempio italiano. Presentazione Orale. Congresso Internazionale New Drugs 2014. 14-15 Maggio 2014, Roma.
- Croatian delegation's visit to the National Early Warning System (N.E.W.S.) and the Verona Addiction Department. 19 Maggio 2014, Verona.
- Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Chiara F, Crevani M, Strano Rossi S, Rimondo C, Seri C, Buscaglia E, Serpelloni G, Aloise M, Locatelli CA. Drug-facilitated sexual assaults in Italy: Preliminary data of the Violence And Date Rape Drug project. Abstract 184. XXXIV International Congress of the EAPCCT. 27-30 May 2014, Brussels, Belgium. Clinical Toxicology vol. 52 no. 4 2014.
- Locatelli CA, Lonati D, Buscaglia E, Papa P, Petrolini VM, Vecchio S, Giampreti A, Seri C, Rimondo C, Roda E, Coccini T, Macchia T, Serpelloni G.

- Prevalence of analytically confirmed intoxications by new psychotoxic substances in Italy: Data from Pavia Poison Centre and National Early Warning System. Abstract 167. XXXIV International Congress of the EAPCCT. 27-30 May 2014, Brussels, Belgium. *Clinical Toxicology* vol. 52 no. 4 2014.
- Serpelloni G, Rimondo C, Seri C, Cavallini M, Strano Rossi S, Bortolotti F, Gottardo R, Musile G, Tagliaro F. Methorphan in street heroin: issues and challenges of the identification of a chiral compound in cases of opiate overdose in Italy. Poster. 2014 NIDA International Forum. June 13-16, 2014, San Juan, Puerto Rico.
  - Serpelloni G, Rimondo C, Seri C, Cavallini M, Strano Rossi S, Bortolotti F, Gottardo R, Musile G, Tagliaro F. Methorphan in street heroin: issues and challenges of the identification of a chiral compound in cases of opiate overdose in Italy. Poster. Antidotes in Depth 2014 – Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies. 18-20 Giugno 2014. Pavia, Italia.
  - G Serpelloni. Nuove sostanze d'abuso: una sfida per il SSN. Oral Presentation. Antidotes in Depth 2014 - Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies. 18-20 June 2014. Pavia.
  - C Rimondo. Nuove sostanze d'abuso: i risultati del NEWS. Oral Presentation. Antidotes in Depth 2014 - Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies. 18-20 June 2014. Pavia.
  - T Macchia. La ricerca scientifica sulle nuove sostanze d'abuso. Oral Presentation. Antidotes in Depth 2014 - Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies. 18-20 June 2014. Pavia.
  - C Locatelli. Abuso di farmaci. Oral Presentation. Antidotes in Depth 2014 - Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies. 18-20 June 2014. Pavia.
  - Corso di aggiornamento per il personale specializzato effettivo dei RIS e dei LASS addetto alle analisi di droghe. Sedi di Messina, 11-12 Settembre 2014; Parma, 8-9 Settembre 2014; Roma, 4-5 Settembre 2014.
  - Locatelli CA, Lonati D, Buscaglia E, Papa P, Petrolini VM, Mazzoleni M, Vecchio S, Giampreti A, Seri C, Rimondo C, Roda E, Coccini T, Macchia T, Serpelloni G. Prevalence of analytically confirmed intoxications by new psychotoxic substances in Italy: Data from Pavia Poison Centre and National Early Warning System. Abstract. 68° Congresso Nazionale SIAARTI, 22-25 Ottobre 2014, Venezia.
  - Schicchi A, Petrolini VM, Lonati D, Buscaglia E, Vecchio S, Giampreti A, Rimondo C, Seri C, Serpelloni G, Coccini T, Papa P, Ricevuti G, Locatelli CA. Acute intoxications by synthetic cannabinoids in the emergency system: the Italian cases series. Abstract. 5th Italian GREAT Network Congress. Rome, Italy, October 13-17, 2014.
  - Schicchi A, Petrolini VM, Lonati D, Buscaglia E, Vecchio S, Giampreti A, Rimondo C, Seri C, Serpelloni G, Coccini T, Papa P, Ricevuti G, Locatelli CA. Le intossicazioni acute da cannabinoidi sintetici nel sistema dell'emergenza-

- urgenza: la casistica italiana. Abstract. IX Congresso Nazionale SIMEU. Torino, 6-8 Novembre 2014.
- Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Buscaglia E, Strano Rossi S, Rimondo C, Seri C, Serpelloni G, Locatelli CA. Violenza e droghe da stupro: dati preliminari del progetto Vard (Violence and Date Rape Drugs). Abstract. IX Congresso Nazionale SIMEU. Torino, 6-8 Novembre 2014.
  - **Pubblicazioni scientifiche:** nel corso del 2014 sono state realizzate pubblicazioni scientifiche che mettono in luce il contributo della ricerca scientifica nell'attività del Sistema.
    - Merola G., Fu H., Tagliaro F., Macchia T. and McCord B.R. Chiral separation of 12 cathinone analogs by cyclodextrin-assisted capillary electrophoresis with UV and mass spectrometry detection. *Electrophoresis, Special Issue: Forensic Analysis Volume 35, Issue 21-22, pages 3231-3241. November 2014. DOI: 10.1002/elps.201400077*
    - G. Serpelloni, C. Rimondo. Scientific update and National Action Plan on New Psychoactive Substances. *Italian Journal on Addiction, Vol 4, N° 1 (2014).*
    - C. Rimondo, C. Seri, G. Valvo, M. Cavallini, M. Brunetto, G. Serpelloni. The National Early Warning System: organization, functioning and collaborations. *Italian Journal on Addiction, Vol 4, N° 1 (2014).*
    - C. Locatelli, D. Lonati, V.M. Petrolini, A. Giampreti, S. Vecchio, E. Buscaglia, T. Cuccini, M. Aloise, F. Chiara, E. Cortini, P. Papa, G. Serpelloni. Clinica delle intossicazioni acute da "nuove sostanze psicoattive e tossiche" identificate nel triennio 2010-2013. *Italian Journal on Addiction, Vol 4, N° 1 (2014).*
    - Papa P, Rocchi L, Rolandi L, Valli A, Lonati D, Buscaglia E, Locatelli C. Ricerca e identificazione di nuove sostanze psicoattive in casi di sospetta intossicazione in Italia. *Italian Journal on Addiction. Vol 4, N° 1 (2014).*
    - Lonati D, Buscaglia E, Papa P, Valli A, Coccini T, Giampreti A, Petrolini VM, Vecchio S, Serpelloni G, Locatelli CA. MAM-2201 (Analytically Confirmed) Intoxication After "Synthacaine" Consumption. *Ann Emerg Med. 2014 Feb 12.*

### 3.1.12 Aggiornamento normativo

Il 2014 ha visto un aggiornamento normativo in riferimento al Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza (DPR 309/90 e s.m.i.). Nello specifico, nel maggio 2014 è stato convertito in Legge, con modificazioni, il Decreto-Legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e s.m.i., nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio Sanitario Nazionale (14G00090), pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.115 del 20-5-2014. Il provvedimento è entrato in vigore il 21 maggio 2014 ed include la Tabella I che elenca le sostanze stupefacenti, la quale va a sostituire la Tabella I del Decreto-Legge 20 marzo 2014. Nella

nuova Tabella I risultano incluse anche le nuove sostanze segnalate attraverso il Sistema di Allerta. Tali sostanze erano state precedentemente inserite nella Tabella I del DPR 309/90 dal Ministero della Salute, sulla base delle evidenze e della documentazione scientifica raccolte nell'ambito delle attività di monitoraggio del Sistema Nazionale di documentazione integrata dai pareri formali dell'Istituto Superiore di Sanità e del Centro Antiveneni di Pavia. Dopo aver sentito il parere favorevole del Consiglio Superiore di Sanità e il parere favorevole espresso dal Dipartimento Politiche Antidroga, il Ministero della Salute aveva ritenuto di dover procedere al citato aggiornamento della tabella I a tutela della salute pubblica.

Infine, con Decreto 10 febbraio 2015, il Ministero della Salute ha aggiornato le tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni, con l'inserimento nella tabella I di tre nuove sostanze psicoattive (precedentemente segnalate dal Sistema di Allerta), e più precisamente 4-iodo-2,5-dimetossi-N-(2-metossibenzil) fenetilammina (25I-NBOMe) e 3,4-dicloro-N-[(1-(dimetilammino)cicloesil)metil] benzamide (AH-7921), 1-cicloesil-4-(1,2-difenilettil)-piperazina (MT-45) (GU Serie Generale n.48 del 27-2-2015).

### 3.2 Procedura di aggiornamento delle tabelle delle sostanze sotto controllo

La procedura di aggiornamento delle tabelle delle sostanze da porre sotto controllo in conformità alle convenzioni internazionali in materia di droghe è prevista tra le attribuzioni del Ministro della salute dall'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2) del DPR 309/90 e s.m.i., Testo Unico, di seguito riporato:

2) *il completamento e l'aggiornamento delle tabelle di cui all'articolo 13, sentiti il Consiglio superiore di sanità e l'Istituto Superiore di Sanità;*

ed avviene in conformità alle previsioni dei commi 1 e 2 dell'articolo 13 del Testo Unico:

1. *Le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo del Ministero della salute e i medicinali a base di tali sostanze, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, sono raggruppate, in conformità ai criteri di cui all'articolo 14, in cinque tabelle, allegate al presente testo unico. Il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto il completamento e l'aggiornamento delle tabelle con le modalità di cui all'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2).*
2. *Le tabelle di cui al comma 1 devono contenere l'elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sono aggiornate tempestivamente anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medesimi ovvero a nuove acquisizioni scientifiche.*

L'Ufficio Centrale Stupefacenti del Ministero della salute, una volta acquisite informazioni relative all'avvenuto aggiornamento degli elenchi internazionali o all'esistenza di nuove acquisizioni scientifiche in materia di droghe, è tenuto ad avviare l'istruttoria per l'aggiornamento delle tabelle, raccogliendo tutta la documentazione relativa alla sostanza che potrebbe essere inserita nelle tabelle allegata al Testo Unico. Successivamente richiede formalmente il parere tecnico di competenza all'Istituto Superiore di Sanità, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2)

del Testo Unico. Se tale parere identifica la sostanza come psicoattiva e avente capacità di indurre dipendenza, l'Ufficio Centrale Stupefacenti trasmette una relazione tecnica al Consiglio Superiore di Sanità, sempre ai sensi dell'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2) del Testo Unico, che ne valuta l'eventuale inserimento in una delle quattro tabelle degli stupefacenti. Per le sostanze aventi attività farmacologica e terapeutica, deve essere anche valutato l'inserimento nella tabella dei medicinali stupefacenti. Il decreto di aggiornamento delle tabelle è successivamente pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana e inserito nella successiva edizione della Farmacopea ufficiale.

Le tabelle delle sostanze sotto controllo allegate al DPR 309/90 sono aggiornate generalmente con decreto ministeriale (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana) ogni volta che se ne presenti la necessità, cioè, ad esempio, quando:

1. vengono modificate le liste delle sostanze classificate a livello internazionale come stupefacenti o psicotrope;
2. una sostanza diventa oggetto di abuso;
3. una nuova sostanza viene immessa sul mercato clandestino;
4. quando viene registrato un nuovo medicinale ad azione stupefacente o psicotropa;
5. altri casi.

1) Gli organismi internazionali (WHO – OMS, ONU, etc.) sulla base di evidenze scientifiche aggiornate e in accordo con le convenzioni internazionali in materia di droghe, possono segnalare che determinate sostanze possono indurre dipendenze e sono da ritenersi dannose per la tutela della salute pubblica. Ad esempio, in occasione della 58° sessione della Commission on Narcotic Drugs (marzo 2015), su segnalazione dell'OMS circa la pericolosità di 13 sostanze e la raccomandazione di schedulazione delle stesse, l'UNODC ha posto all'Ordine del giorno una discussione in seno alla CND. A seguito di votazione in sede di assemblea plenaria, alcune di queste sostanze sono state poste sotto controllo internazionale e di conseguenza ogni Paese ha dovuto provvedere a porre sotto controllo le sostanze, secondo la propria normativa nazionale vigente. L'Ufficio Centrale Stupefacenti del Ministero della salute ha infatti attivato la procedura di aggiornamento delle tabelle solo per le sostanze 25B-NBOMe (2C-B- NBOMe) e 25C-NBOMe (2C-C- NBOMe) e Metilone (beta-cheto MDMA), in quanto le altre sostanze oggetto della schedulazione erano già sotto controllo.

2) Un esempio di sostanza avente proprietà farmacologiche che è divenuta oggetto di abuso è il Nandrolone.

La sostanza in questione è uno steroide anabolizzante iniettabile (Nandrolone decanoato). Una delle caratteristiche principali di questo farmaco, conosciuto sin dagli anni '60, è la lunga durata d'azione. Una volta iniettato, il rilascio del Nandrolone prosegue per 15-20 giorni. E' uno degli steroidi anabolizzanti più abusati in ambito sportivo. Strutturalmente simile al testosterone il Nandrolone si distingue per avere un atomo di carbonio in meno in posizione 19 (è conosciuto anche come 19-nortestosterone). Tale modifica esalta le proprietà anabolizzanti e diminuisce gli effetti androgeni. Proprio per queste proprietà farmacologiche sono stati accertati concreti pericoli di indurre grave dipendenza psichica.

Pertanto, con decreto del Ministero della salute 11 giugno 2010, pubblicato nella G.U. n. 145 del 24 giugno 2010, la sostanza Nandrolone è stata posta sotto controllo, con effetto dal 9 luglio 2010, come sostanza psicotropa. Tale sostanza è stata inserita tra gli stupefacenti su richiesta della "Commissione per la vigilanza ed il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive" e su parere positivo dei competenti organi consultivi del Ministero della salute.

3) Attraverso il Sistema di allerta rapido (NEWS – New Early Warning System) sono state individuate numerose nuove sostanze di sintesi immesse sul mercato clandestino e sequestrate sul territorio nazionale. Il Ministero della salute ha un ruolo operativo all'interno di tale Sistema e riceve dal NEWS comunicazioni di vario genere che vanno dalle Allerte (grado I, II, III, a gravità crescente), alle informative e alle comunicazioni OEDT (queste ultime vengono trasmesse dall'Osservatorio sulle tossicodipendenze di Lisbona a ogni punto focale della rete REITOX dell'Unione Europea). Il sistema individua nuove sostanze psicoattive presenti sul territorio dell'Unione Europea in vari modi: a seguito di sequestri, quale causa presunta di decessi, intossicazioni, accessi al DEA, etc. Le comunicazioni vengono trasmesse in forma di relazione tecnico-scientifica al Ministero della salute per i seguiti di competenza. Se una sostanza è nuova e pericolosa per la tutela della salute, a seguito degli opportuni accertamenti, questa può divenire oggetto di inserimento nelle tabelle delle sostanze stupefacenti o psicotrope. In questo modo sono stati emanati numerosi decreti di inserimento nelle Tabelle degli stupefacenti. Di seguito si riportano i decreti emanati con procedura avviata fino a tutto il 2014, con le relative sostanze:

- 1- Decreto del Ministero della salute del 10 febbraio 2015 - Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni. Inserimento nella tabella I delle sostanze 4-iodo-2,5-dimetossi-N-(2-metossibenzil) fenetilamina (25I-NBOMe) e 3,4-dicloro-N-[(1-(dimetilamminio)cicloesil)metil] benzamide (AH-7921), 1-cicloesil-4-(1,2-difenilettil)-piperazina (MT-45).
- 2- Decreto del Ministero della salute del 08/01/2015 - Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella Tabella IV delle sostanze etizolam e meprobamato e nella Tabella dei medicinali, Sezione D, dei medicinali ad uso parenterale a base di lormetazepam.
- 3- Decreto del Ministero della salute del 25 giugno 2013 - Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella Tabella I delle sostanze 6-(2-aminopropil) benzofurano (6-APB); 5-(2-aminopropil)benzofurano (5-APB); 6-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (6-APDB) e 5-(2-aminopropil)-2,3-diidrobenzofurano (5-APDB).
- 4- Decreto del Ministero della salute del 10 dicembre 2012 Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella Tabella I della sostanza 5-IT o 5-(2-aminopropil)indolo.

- 5- Decreto del Ministero della salute del 24 ottobre 2012 - Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope. Inserimento nella Tabella I delle sostanze: Metossietamina, 4-Metilamfetamina, CP 47,497, CP 47.497-omologo C8, 4-Fluoroamfetamina e 5,6-Metilendiossi-2-aminoindano.
- 6- Decreto del Ministero della salute del 11 giugno 2012 - Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni e integrazioni. Inserimento nella Tabella I delle sostanze 6-monoacetilmorfina o 6-MAM e 3-monoacetilmorfina o 3-MAM e sostituzione della denominazione chimica degli analoghi di struttura della sostanza Butilone.
- 7- Decreto del Ministero della salute del 29 dicembre 2011- Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento nella tabella I della sostanza Butilone o bk-MBDB, di taluni analoghi di struttura derivanti dal 2-amino-1-fenil-1-propanone e della sostanza AM-694 e analoghi di struttura derivanti dal 3-benzoilindolo.
- 8- Decreto del Ministero della salute del 16 giugno 2010 - Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope relative a composizioni medicinali, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni ed integrazioni con l'inserimento delle sostanze denominate JWH-018, JWH-073 e Mefedrone.

4) Quando viene provata l'efficacia farmacologica di un nuova entità chimica, deve anche essere verificato il rischio di indurre dipendenza, al pari di altre sostanze con la stessa azione terapeutica. Ad esempio il Tapentadolo, un analgesico con una azione centrale che agisce come agonista sul recettore  $\mu$ -oppioidi e come un inibitore della ricaptazione della noradrenalina è stato registrato come medicinale nel 2010. Tale medicinale è stato approvato per il trattamento a lungo termine del dolore cronico severo sia negli USA che in Europa. L'efficacia del Tapentadolo è stata studiata anche in soggetti affetti da polineuropatia diabetica periferica: anche in questo sottogruppo di pazienti il farmaco è risultato efficace e ben tollerato a dosaggi variabili. Il Tapentadolo si è dimostrato molto utile anche nel dolore neuropatico. In Italia il Tapentadolo è stato prima incluso tra le sostanze sotto controllo come stupefacenti, su richiesta della azienda farmaceutica proprietaria dell'AIC e, successivamente il Tapentadolo è stato inserito nell'allegato III-bis relativo ai farmaci che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate previste per la terapia del dolore.

1 - Decreto del Ministero della salute del 7 maggio 2010 - Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, relative a composizioni medicinali, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni ed integrazioni. Inserimento della sostanza tapentadolo.

2- Decreto del Ministero della salute del 31 marzo 2011 - Aggiornamento delle tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope relative a composizioni medicinali, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni ed integrazioni con l'inserimento del tapentadolo nell'allegato III-bis. e dei composti medicinali a base di tapentadolo, limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale, nella tabella II, sezione D.