



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE, DEI DISPOSITIVI MEDICI, DEL FARMACO E DELLE POLITICHE IN FAVORE DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

DIPARTIMENTO DELLA SALUTE UMANA, DELLA SALUTE ANIMALE E DELL'ECOSISTEMA (ONE HEALTH), E DEI RAPPORTI INTERNAZIONALI

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE, DELLA RICERCA E DELLE EMERGENZE SANITARIE

Linee Guida per il contrasto, gestione e prevenzione del fenomeno della diffusione del Fentanyl e dei suoi derivati

Il Piano nazionale di prevenzione contro l'uso improprio di Fentanyl e di altri oppioidi sintetici, elaborato dal Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha previsto, tra le diverse attività, la stesura di linee guida/raccomandazioni/procedure operative finalizzate ad intercettare e impedire l'accesso di Fentanyl e dei suoi analoghi in Italia e la sua diffusione sul territorio nazionale.

Le azioni proposte prevedono il coinvolgimento dei diversi attori direttamente o indirettamente impegnati nelle attività di prevenzione e contrasto alla diffusione di sostanze illegali in Italia.

SOMMARIO: **1.** Obiettivi. **2.** Inquadramento del farmaco e contesto di riferimento. **2.1.** Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici. Il Fentanyl è un potente analgesico che agisce sul recettore μ -oppiaceo, con rapida insorgenza di analgesia e breve durata d'azione. **2.2.** Efficacia clinica e sicurezza. **2.3.** Fentanili non ad uso terapeutico. **3.** La classificazione del farmaco ai fini della prescrivibilità. **4.** I rischi associati al Fentanyl e le minacce dal mercato illecito. **5.** Misure di vigilanza e prevenzione – la ricetta dematerializzata. **6.** Modalità per la generazione della ricetta elettronica. **7.** Tipologie di prescrizioni per le quali è prevista la dematerializzazione. **8.** Monitoraggio delle prescrizioni. **9.** Ulteriori misure di vigilanza e prevenzione. **9.1.** Misure di vigilanza e prevenzione. **9.2.** Rafforzamento delle misure di sicurezza. **9.3.** Misure preventive. **10.** Comunicazione e collaborazione con le autorità. **10.1.** Segnalazione di anomalie. **10.2.** Collaborazione istituzionale. **11.** Azioni raccomandate per i soggetti coinvolti. **12.** Sensibilizzazione e formazione.

1. Obiettivi.

Le presenti Linee guida mirano a rafforzare le misure di vigilanza e prevenzione per evitare il furto, l'abuso o la diversione di farmaci a base di Fentanyl, sia a livello farmaceutico sia distributivo, con particolare attenzione all'uso improprio e alla allerta rapida in caso di sottrazioni illecite.

2. Inquadramento del farmaco e contesto di riferimento.

Il compiuto perseguimento degli obiettivi di cui sopra necessita della collaborazione tra le autorità sanitarie, le farmacie, i distributori, le Forze dell'ordine e le dogane per una risposta tempestiva in caso di anomalie.

Il Fentanyl è un oppioide sintetico molto potente, sviluppato per trattare il dolore intenso ed utilizzato anche come anestetico in chirurgia. La sua potenza farmacologica è circa 100 volte superiore rispetto a quella della morfina. Il Fentanyl e i suoi analoghi, utilizzati anche per scopi illeciti, rappresentano un serio rischio per la salute pubblica, soprattutto in caso di utilizzo improprio o abuso. La crescente diffusione di questo farmaco e dei suoi analoghi, anche nel mercato illecito, ha spinto le autorità a potenziare le misure di controllo.

2.1. Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici: Il Fentanyl è un potente analgesico che agisce sul recettore μ -oppiaceo, con rapida insorgenza di analgesia e breve durata d'azione.

Gli effetti secondari del Fentanyl sul sistema nervoso centrale (SNC) e sulla funzione respiratoria e gastrointestinale sono quelli tipici degli analgesici oppiacei e sono considerati effetti di classe. Questi possono includere depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Gli effetti analgesici del Fentanyl sono correlati ai livelli ematici della sostanza attiva. Nei pazienti naïve agli oppiacei, minime concentrazioni sieriche utili ad esplicare un effetto analgesico sono comprese tra 0,3 e 1,2 ng/ml, mentre livelli di 10-20 ng/ml nel sangue producono anestesia e profonda depressione respiratoria.

2.2. Efficacia clinica e sicurezza.

In pazienti con dolore cronico oncologico che assumono dosi di mantenimento di oppiacei, è stato evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della differenza dell'intensità del dolore. D'altra parte, tutti gli agonisti del recettore- μ per gli oppioidi, incluso il Fentanyl, provocano una depressione respiratoria che è dose-dipendente. Il rischio di depressione respiratoria è minore nei pazienti in terapia cronica con oppioidi, in quanto tali pazienti sviluppano una tolleranza verso il medicinale responsabile della depressione respiratoria. Inoltre, gli oppioidi possono influenzare l'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale o l'asse gonadico. Le alterazioni che possono essere osservate comprendono l'aumento della prolattina sierica e la riduzione del cortisolo e del testosterone plasmatico. Queste alterazioni

ormonali possono indurre segni e sintomi clinici. (Codifa - L'Informatore Farmaceutico - Home).

Tolleranza e dipendenza si sviluppano rapidamente dopo l'uso ripetuto. Sintomi caratteristici di astinenza (sudorazione, ansia, diarrea, dolori ossei, crampi addominali, brividi o cute anserina) si manifestano quando l'uso è interrotto. Possono verificarsi interazioni gravi quando il Fentanyl è miscelato con l'eroina, cocaina, alcool o altri depressivi del sistema nervoso centrale, ad es. benzodiazepine. L'uso concomitante di inibitori della proteasi dell'HIV come il ritonavir aumenta i livelli plasmatici e riduce l'eliminazione del Fentanyl.

L'overdose provoca depressione respiratoria che può essere antagonizzata con la somministrazione di naloxone. La morte improvvisa può verificarsi a causa di arresto cardiaco o grave reazione anafilattica. La dose letale stimata di Fentanyl negli esseri umani è di 2 mg.

Come già riportato, in Italia il Fentanyl è utilizzato per scopi consentiti e sotto controllo medico come anestetico generale negli interventi di chirurgia maggiore e per la gestione del dolore cronico grave che richiede la somministrazione continua a lungo termine di oppioidi ovvero per il trattamento del dolore episodico intenso in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro (Fonte AIFA).

Sebbene il gruppo degli analoghi del Fentanyl, definiti Fentanili (derivati sintetici di Fentanyl) superi come numero il centinaio di sostanze, solo Fentanyl, alfentanil, sufentanil e remifentanil sono utilizzati in medicina umana e veterinaria per l'anestesia e per la gestione del dolore, mentre il carfentanil e il tiafentanil sono utilizzati per immobilizzare animali di grandi dimensioni.

Il Fentanyl ed i suoi sali compaiono in forma di polveri bianche granulari o cristalline. Le formulazioni farmaceutiche si presentano come soluzioni di Fentanyl citrato ad uso iniettivo, come cerotti transdermici o, ancora, come pasticche per uso transmucoso orale.

2.3. Fentanili non ad uso terapeutico.

Negli Stati Uniti e in Europa e si è registrato un numero significativo di decessi a seguito dell'esposizione ad analoghi del fentanyl sintetizzati illecitamente, definiti fentanili non ad uso terapeutico. Molti decessi – caratterizzati dalla loro repentinità – sono legati all'uso di eroina combinata con il Fentanyl o uno dei suoi vari potenti analoghi, come l'alfa-metil Fentanyl e il 3-metilFentanil. Il CarFentanil risulta essere 10.000 volte più potente della morfina.

Le forme illecite comprendono, tra le altre, una polvere giallo chiaro chiamata 'White Persian' contenente 3-metilfentanil e occasionalmente “paper trips” (pezzi sottili di cartone impregnati con Fentanyl).

Sette nuovi oppioidi sintetici sono stati formalmente notificati nel 2023 al sistema di allerta rapido dell'UE, sei dei quali appartengono al gruppo altamente potente degli oppiacei benzimidazoli (Nitazeni). Dal 2019, almeno 20 paesi dell'UE hanno segnalato la presenza di nitazeni (figura 1).

I dati pubblicati sul sito europeo EUDA e riportati nel European Drug Report 2024: Trends and Developments (European Drug Report 2024: Trends and Developments | www.euda.europa.eu), riportano che nel 2022 in Italia sono decedute 151 persone per overdose da Oppioidi (tabella 1).

Nel 2022 sono stati segnalati al sistema di allerta rapido dell'UE 749 sequestri di nuovi oppioidi, il 40% dei quali conteneva carfentanil e il 22% tramadolo. Sono stati sequestrati 16,6 kg di materiale, il 50% (8,2 kg) dei quali conteneva carfentanil e il 31% (5,2 kg) tramadolo. La maggior parte dei sequestri è stata effettuata nell'Europa settentrionale, con Estonia, Lettonia, Lituania, Svezia e Finlandia che hanno dichiarato l'87 % dei sequestri e il 67 % (11,1 kg) del quantitativo sequestrato.

Nel 2022 i dati pubblicati confermano che almeno 163 decessi sono associati a Fentanyl e analoghi del Fentanyl in Europa. Molti di questi erano associati all'uso improprio del medicinale, piuttosto che al Fentanyl ed analoghi prodotti per il mercato delle droghe illecite.

3. La classificazione del farmaco ai fini della prescrivibilità.

La normativa vigente in materia ha previsto la seguente classificazione del farmaco ai fini della sua prescrivibilità.

Classe H SOLUZIONE INIETTABILE - OSP- esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile - soggetto alla legge n. 79 del 2014, Tabella dei Medicinali sezione A.
Classe A COMPRESSA, COMPRESSA SUBLINGUALE, PASTIGLIE OROSOLUBILI, SPRAY NASALE, CEROTTI TRANSDERMICI - ricetta non ripetibile - medicinale dispensabile al pubblico con ricetta medica da rinnovare di volta in volta; - specialità soggetta alla legge n. 79 del 2014, Tabella dei Medicinali sezione D.
Nota AIFA quando applicabile: TDL (terapia del dolore)

Con decreto del Ministero della salute del 30 giugno 2020, recante “*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: analoghi di struttura e derivati del fentanyl*”, il Fentanyl e i suoi analoghi sono ricompresi nella Tabella I delle sostanze stupefacenti, di cui al d.P.R. n. 309 del 1990 e s.m.i. È anche riportato nella Tabella dei Medicinali, sezioni A, D e nell'Allegato III-bis (Sufentanil per somministrazione ad uso sublinguale ed il Fentanyl) tra i medicinali per la terapia del dolore severo che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate. Il Fentanyl viene assunto tramite iniezione endovenosa, cerotti transdermici, compresse sublinguali.

A seguito della Circolare del Ministero della Salute *Potenziamento delle misure di protezione dei preparati farmaceutici a base di Fentanil e suoi derivati*, trasmessa con nota

prot. 37089-03/05/2024-DGDMF-MDS-P, la Federazione degli Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI) ha pubblicato il comunicato, rivolto a tutti i farmacisti, che reca:

“...In proposito si sottolinea che nel 2016 è stato disposto l’inserimento di n. 32 fentanili con specifica indicazione nella Tabella I del DPR n. 309/1990. Inoltre, con decreto 30 giugno 2020 gli analoghi di struttura e derivati del Fentanyl sono stati inseriti nella Tabella I di cui al DPR n. 309/1990 in cui, com’è noto, trovano collocazione le sostanze con potere tossicomaniogeno, oggetto di abuso e come tali non commercializzabili nelle farmacie. La sostanza in questione è anche inserita nella Tabella dei Medicinali sezione A e, in quanto inclusa nell’Allegato III-bis, gode di modalità prescrittive semplificate nella terapia del dolore. Le composizioni con via di somministrazione diversa da quella parenterali contenenti Fentanil sono inserite nella sezione D. Si specifica, inoltre, che in base alla Tabella n. 3 della Farmacopea, le sostanze, i loro sali e preparazioni ad azione stupefacente di cui alla sezione A della Tabella Medicinali vanno tenuti in armadio chiuso a chiave, separati dalle sostanze incluse nella medesima tabella. È consigliabile (anche se non obbligatoria) la conservazione in armadio chiuso a chiave anche per i medicinali delle sezioni B e C. Le aziende autorizzate al commercio all’ingrosso e le officine farmaceutiche devono conservare i medicinali di cui alla tabella dei Medicinali sezione A in una struttura solida con porta blindata all’interno del deposito, munita di serratura di sicurezza o di sistemi elettronici ad accesso controllato o, in alternativa, in armadi - cassaforte resi inamovibili”.

Nella Tabella I del citato d.P.R. sono comprese tutte le sostanze con potere tossicomaniogeno ed oggetto di abuso (le sostanze considerate, in gergo comune, “droghe”). Originariamente, nella Tabella I erano già presenti 32 analoghi del Fentanyl (dal 2016) ma si è preferito inserire una specifica definizione che descrive una struttura chimica unica senza l’individuazione del nome chimico delle sostanze. Risultano, pertanto, ad oggi inseriti gli “Analoghi di struttura e derivati del Fentanyl (denominazione comune)” come da nota descrittiva in calce alla Tabella che così definisce gli analoghi:

“Le sostanze correlate al Fentanyl comprendono qualsiasi sostanza non altrimenti controllata in una tabella che è strutturalmente correlata al Fentanyl mediante una o più delle seguenti modifiche:

- 1. sostituzione della porzione fenilica del gruppo fenetilico con qualsiasi monociclo, sostituito o meno nel monociclo;*
- 2. sostituzione nel o sul gruppo fenetilico con gruppi alchilici, alchenilici, alcossilici, idrossilici, alogeni, aloalchilici, amminici o nitrici;*
- 3. sostituzione in o sull’anello di piperidina con gruppi alchilici, alchenilici, alcossilici, esteri, eterei, idrossilici, alogeni, aloalchilici, amminici o nitrici;*
- 4. sostituzione dell’anello di anilina con qualsiasi monociclo aromatico, sostituito o meno nel o sul monociclo aromatico;*
- 5. sostituzione del gruppo N-propionile con un altro gruppo acile”.*

In Tabella II o Tabella dei Medicinali, suddivisa in cinque sezioni, sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti o psicotrope, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico, di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario.

La tabella II è suddivisa in cinque sezioni, indicate con le lettere A, B, C, D ed E, dove sono distribuiti i farmaci in relazione al decrescere del loro potenziale “stupefacente e psicotropo”. Se una sostanza può essere oggetto di abuso ma ha anche un utilizzo terapeutico è presente contemporaneamente nelle Tabelle I e II.

Il decreto ministeriale 31 marzo 2010 ridetermina la Tabella II, Sezione D, rendendo definitiva la riclassificazione dell’“Ordinanza Fazio”.

Si riporta di seguito la sola Tabella Medicinali II - Sezione D

TABELLA MEDICINALI SEZIONE D	
MEDICINALI E SOSTANZE ATTIVE AD USO FARMACEUTICO	
<p>Tabella medicinali, sezione D (art. 14 DPR 309/90, mod. D.L. 36/2014) – aggiornata al 02/05/2024</p> <p>Tabella medicinali, sezione D (art. 14 DPR 309/90, mod. D.L. 36/2014) - Farmacie Comunali Riunite (fcr.re.it)</p>	
<p>Medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovarsi volta per volta: ricetta non ripetibile. I medicinali contrassegnati con (***) sono inclusi nell'allegato III-bis, e usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate nella terapia del dolore.</p> <p>Nota: nella tabella pubblicata in G.U. non è riportata la colonna "Prodotti in commercio".</p>	
	Prodotti in commercio
<p>Composizioni per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale, contenenti acetildiidrocodeina, etilmorfina, folcodina, nicocodina, nicodicodina, norcodeina e loro sali in quantità espressa in base anidra, superiore a 10 mg fino a 100 mg, per unità di somministrazione o in quantità percentuale, espressa in base anidra, compresa tra l'1% ed il 2,5% p/v (peso/volume), della soluzione multidose; composizioni per somministrazione rettale contenenti acetildiidrocodeina, etilmorfina, folcodina, nicocodina, nicodicodina, norcodeina e loro sali in</p>	

<p>quantità, espressa in base anidra, superiore a 20 mg fino a 100 mg per unità di somministrazione</p>	
<p>Composizioni per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale, contenenti codeina** e diidrocodeina** in quantità, espressa in base anidra, superiore a 10 mg per unità di somministrazione o in quantità percentuale, espressa in base anidra, superiore all'1% p/v (peso/volume) della soluzione multidose; composizioni per somministrazione rettale contenenti codeina**, diidrocodeina** e loro sali in quantità, espressa in base anidra, superiore a 20 mg per unità di somministrazione;</p>	<p>Codamol** cpr Co-Efferalgan** cpr Tachidol bs Adulti**, Scir. Hederix Plan supp. A Cardiazol Paracodina gtt Spasmoplus spp A</p>
<p>Composizioni per somministrazioni ad uso diverso da quello parenterale contenenti fentanyl**, idrocodone**, idromorfone**, morfina**, ossicodone**, ossimorfone**, tapentadolo**, tramadolo**</p>	<p>Abstral Cpr subl.** (Fentanil) Actiq Past.** (Fentanil) Alghedon** Cer.(Fentanil) Altadol** Cpr (Tramadolo) Breakyl** Film Bucc.(Fentanil) Contramal** Cpr, Cps, Gtt.os (Tramadolo) Daloxy** Cps. (Ossicodone) Depalgos** Cpr (Ossicodone) Dextradol** Cpr, Gran. os (Tramadolo) Durfenta** Cer.(Fentanil) Durogesic Cer.** (Fentanil) Ebyndo** Cpr (Tramadolo) Effentora** mucosaos (Fentanil) Fenpatch** Cer. (Fentanil) Fentalgon Cer.** (Fentanil) Fentanil Hexal** Cer. Fentanil Mylan** Cer.. Fentanil Ratio ** Cer. Fentanil Sandoz** Cer. Fentanil Winthrop** Cer. Fentanil Zentiva** Cer Fenticer** Cer.(Fentanil) Fenvel** Cer (Fentanil) Fortradol** Cpr, Cps (Tramadolo)</p>

Kolibri** Cpr (Tramadolo)
 Instanyl** Spray Nas.(Fentanil)
 Jurnista ** Cpr. (Idromorfone)
 Lenizak** Cpr, Gran. os
 (Tramadolo)
 Matrifen** Cer. (Fentanil)
 Ms Contin** Cpr (Morfina)
 Oramorph** Scir. (Morfina)
 Oxycodone Sandoz**
 Cpr.(Ossicodone)
 Oxycontin Cpr. ril.
 prol.**(Ossicodone)

Palexia** cpr (Tapentadolo)
 Patrol** Cpr (Tramadolo)
 Pecfent** Spray Nas. (Fentanil)
 Prontalgin** Cpr (Tramadolo)
 Quatrofen** Cer. (Fentanil)
 Targin** Cpr. ril.
 prol. (Ossicodone +Naloxone)
 Tradogut** Gtt.os (Tramadolo)
 Tradonal** Cps (Tramadolo)
 Traflash** Cpr (Tramadolo)
 Tralieve** Cpr (Tramadolo)
 Tralodie Cps (Tramadolo)
 Tramadolo ABC** Gtt.
 Tramadolo e Paracetamolo **
 Aristo Cpr
 Tramadolo e Paracetamolo **
 Auronbindo Cpr
 Tramadolo e Paracetamolo **
 KRKA Cpr
 Tramadolo e Paracetamolo**
 EG Gtt os
 Tramadolo HCl Sandoz** Cpr
 Tramadolo Hexal** Cpr, Cps,
 Gtt os
 Tramadolo KRKA ** Cps
 Tramalin** Cpr (Tramadolo)
 Twice** Cps (Morfina)
 Vellofent** Cpr (Fentanil)

COMPOSIZIONI per somministrazioni ad uso transdermico contenenti buprenorfina**.	Transtec** Cer. Triquisic** Cer.
COMPOSIZIONI per somministrazioni sublinguali contenenti Sufentanil (**)"	Zalviso cpr subling-OSP
COMPOSIZIONI di difenossilato contenenti, per unità di dosaggio, come massimo 2,5 mg di difenossilato calcolato come base anidra e come minimo una quantità di solfato di atropina pari all'1 per cento della quantità di difenossilato.	
COMPOSIZIONI di difenossina contenenti, per unità di dosaggio, come massimo 0,5 mg di difenossina e come minimo una quantità di atropina pari al 5 per cento della quantità di difenossina.	
COMPOSIZIONI che contengono, per unità di somministrazione, non più di 0,1 g di propiram mescolati ad una quantità almeno uguale di metilcellulosa.	
COMPOSIZIONI per uso parenterale contenenti:	
<ul style="list-style-type: none"> • · Clordemetildiazepam (Delorazepam) • · Diazepam • · Lorazepam • · Lormetazepam • Midazolam • Remimazolam (D.M. 15.03.2024, in GU n. 78 del 03.04.2024) 	<p><i>clordemetildiazepam</i>: En Fle <i>diazepam</i>: Diazemuls Fle, Noan Fle, Valium Fle, Diazepam Intervet Fle U/Vet Diazepam Mayne Fle (Osp/uso specialistico), Diazepam Italfarmaco fle (Osp/uso specialistico) <i>lorazepam</i>: Tavor Fle (Osp/uso specialistico) <i>midazolam</i>: Ipnovel Fle,(Osp/uso specialistico), Midazolam A.H Accord Fle (Osp/uso specialistico)</p>

4. I rischi associati al Fentanyl e le minacce dal mercato illecito.

Come anticipato nel paragrafo introduttivo l'effetto del Fentanyl, mediato dall'attivazione dei recettori μ -oppioidi, causa euforia, analgesia, sedazione, ma anche depressione respiratoria e rallentamento del battito cardiaco. Questi due ultimi effetti possono causare il decesso in caso di sovradosaggio.

Una delle principali minacce consiste nell'adulterazione delle sostanze presenti sul mercato illecito. Il Fentanyl, considerando la minima quantità necessaria per ottenere l'effetto, è spesso miscelato con eroina, cocaina, xilazina, ecc. senza che gli utilizzatori ne siano consapevoli.

Inoltre il Fentanyl, come peraltro anche altri oppioidi sintetici (oppioidi nitazenici), può essere utilizzato per la produzione di medicinali contraffatti ad azione sul sistema nervoso centrale e di altri oppioidi per il mercato illecito.

I dati disponibili mostrano che nel 2022 i quantitativi sequestrati di Fentanyl e carfentanil nell'Unione europea ammontavano a 9,2 kg (2,7 kg di Fentanyl sequestrati da due paesi e 6,5 kg di carfentanil sequestrati da 14 paesi), 168 litri di Fentanyl (in un sequestro in Bulgaria) e 8 435 compresse (Fentanyl).

Un crescente allarme a livello europeo, riguarda l'aumento di farmaci contraffatti contenenti derivati oppiacei differenti dai fentanili, i nitazeni, con 430 compresse o capsule segnalate nel 2022 (189 nel 2021). Nel 2023, il Portogallo ha sequestrato 5.752 compresse di ossicodone contenenti N-desetil isotonitazene, mentre la Svezia ha sequestrato 3.100 compresse di ossicodone (ossicodone) contenenti metonitazene. Nel 2024, la polizia finlandese ha segnalato il sequestro di 1.000 compresse false di Subutex (buprenorfina) contenenti metonitazene.

5. Misure di vigilanza e prevenzione - la ricetta dematerializzata.

Una possibile soluzione per risolvere le criticità relative alla diffusione di un farmaco così pericoloso sul territorio italiano è costituita dalla ricetta bianca dematerializzata.

Per "ricetta dematerializzata" si intende un documento redatto in modalità informatica da un medico prescrittore, provvisto di una numerazione univoca, inviato ad un sistema di accoglienza, il quale lo rende disponibile alle farmacie per la consultazione e successiva erogazione al paziente.

Il Decreto del Ministero dell'economia e delle finanze 2 novembre 2011, adottato di concerto con il Ministero della salute, recante "*De-materializzazione della ricetta medica cartacea, di cui all'articolo 11, comma 16, del decreto-legge n. 78 del 2010 (Progetto Tessera Sanitaria)*" ha previsto che la ricetta cartacea di cui al decreto 17 marzo 2008 è sostituita dalla ricetta elettronica generata dal medico prescrittore secondo specifiche modalità tecniche disciplinate dal medesimo decreto.

In materia di dematerializzazione delle ricette mediche per la prescrizione di farmaci non a carico del SSN, il Decreto del Ministero dell'Economia e delle Finanze, adottato di concerto

con il Ministero della Salute del 30 dicembre 2020, recante “*Estensione della dematerializzazione delle ricette e dei piani terapeutici e modalità alternative al promemoria cartaceo della ricetta elettronica*” ha previsto che il medico prescrittore procede alla generazione in formato elettronico delle prescrizioni di farmaci non a carico del SSN, secondo le modalità già operative in tutte le Regioni per la prescrizione di farmaci a carico del SSN, pertanto secondo le modalità di cui al Decreto 2 novembre 2011.

Il citato Decreto 30 dicembre 2020 riporta, come informazioni essenziali della ricetta elettronica, i dati relativi al codice fiscale del paziente, la prestazione e la data della prescrizione, nonché le informazioni necessarie per la verifica della ripetibilità e non ripetibilità dell'erogazione dei farmaci prescritti.

La ricetta elettronica è individuata univocamente dal Numero di Ricetta Bianca Elettronico (NRBE), assegnato dal SAC (Sistema di Accoglienza Centrale) in fase di compilazione della ricetta da parte del medico prescrittore, secondo le medesime modalità di cui al Decreto 2 novembre 2011, eventualmente anche tramite SAR (Sistema di Accoglienza Regionale).

6. Modalità per la generazione della ricetta elettronica.

Il medico prescrittore accede al sistema TS (www.sistemats.it) attraverso identificazione, che può avvenire o tramite *identità digitale* (Spid, CIE, Smart Card) oppure attraverso *credenziali*.

Tali credenziali sono generate per i medici e odontoiatri convenzionati con il SSN dall'Azienda Sanitaria di competenza per il tramite del Sistema TS; mentre i medici e gli odontoiatri non convenzionati con il SSN iscritti agli Ordini Provinciali possono recarsi, personalmente o per delega, presso l'Ordine Provinciale di iscrizione oppure effettuare la richiesta al Sistema TS per ricevere le credenziali all'indirizzo di Posta Elettronica Certificata dichiarato.

I medici che possono compilare la ricetta bianca elettronica sono tutti quelli iscritti agli albi professionali, che abbiano o meno rapporti con il Servizio Sanitario Regionale.

Il medico, una volta effettuato l'accesso al sistema TS, registra i dati del cittadino e della prescrizione. Il sistema genera un **Numero di Ricetta Bianca Elettronica (NRBE)** e un numero breve detto **PIN-NRBE**, più comodo da utilizzare ad esempio per comunicazioni verbali; contemporaneamente viene prodotto un promemoria della ricetta in formato pdf, che può essere stampato dal medico e consegnato al paziente o inviatogli con modalità alternative (es. tramite mail o visualizzato dal paziente stesso nel suo Fascicolo Sanitario Elettronico o in un'apposita area dedicata al cittadino predisposta dal Sistema TS).

Il farmacista che presta servizio sia in farmacia che in parafarmacia, collegandosi al sistema TS e leggendo il codice NRBE oppure il PIN-NRBE, unitamente al codice fiscale del paziente, può visualizzare la ricetta bianca elettronica prescritta dal medico ed erogarla, inviando pertanto i dati della prestazione erogata al sistema Tessera Sanitaria, con le medesime modalità di cui al Decreto 2 novembre 2011.

Sono estese anche alla ricetta “bianca” le modalità volte a salvaguardare l'erogazione di farmaci in assenza di collegamento telematico, previste dal Decreto 2 novembre 2011: a fronte di un malfunzionamento nell'invio telematico dei dati relativi alla prescrizione elettronica, il medico deve segnalare tale anomalia al Sistema Tessera Sanitaria, secondo

specifiche modalità riportate nel decreto stesso, e provvede alla compilazione della prescrizione utilizzando il ricettario cartaceo. Tale previsione è da ritenersi estesa anche alle ricette “bianche” dematerializzate.

7. Tipologie di prescrizioni per le quali è prevista la dematerializzazione.

L'utilizzo della ricetta dematerializzata per prescrizioni di farmaci non a carico SSN (cd. ricetta bianca) riguarda:

- prescrizioni ripetibili (RR) anche limitative (RRL), e non ripetibili (RNR), anche limitative (RNRL);
- tutti i medicinali, compresi i medicinali inclusi nella tabella dei medicinali, suddivisa in cinque sezioni (A-B-C-D-E) secondo i criteri previsti dall'art. 14, comma 1, lettera e), del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e s.m.i.;
- Sono escluse dalla dematerializzazione le prescrizioni relative alle preparazioni magistrali e officinali.

Nel caso di prescrizione con ricetta bianca dematerializzata, la dispensazione e la vendita di un medicinale con obbligo di prescrizione medica deve essere effettuata dalla farmacia, in quanto è vietata la vendita a distanza dei medicinali con obbligo di prescrizione medica, ai sensi dell'art.112-*quater*, comma 1, d.lgs. n. 219 del 2006.

8. Monitoraggio delle prescrizioni.

L'estensione della dematerializzazione a tutte le prescrizioni, sia per farmaci a carico del SSN che non a carico del SSN, consente:

- di garantire, ai sensi dell'art. 13 del d.l. n. 179 del 2012 e del relativo decreto attuativo (approvato con d.P.C.M. 14 novembre 2015), la circolarità delle prescrizioni farmaceutiche sull'intero territorio nazionale per qualunque medicinale prescritto ai cittadini, siano essi a carico o meno del SSN (un cittadino può recarsi in una farmacia di altra regione e ad avere diritto all'erogazione dei farmaci). Le ASL e le regioni dispongono poi delle informazioni necessarie per il monitoraggio delle prestazioni farmaceutiche erogate fuori regione;
- di effettuare controlli di appropriatezza prescrittiva: l'utilizzo della ricetta bianca in formato cartaceo costituisce un rischio, in quanto potenziale oggetto di contraffazione o di prescrizioni “inappropriate”. L'uso della prescrizione in modalità elettronica costituisce un valido strumento per monitorare in modo puntuale l'andamento delle prescrizioni non a carico del SSN ed intervenire tempestivamente nei casi sospetti, evitando anche truffe e falsificazioni. La raccolta telematica dei dati delle ricette prescritte ed erogate consente di sviluppare indicatori idonei su aderenza e qualità terapeutica;
- di effettuare controlli in tempo reale sulla corretta identificazione dell'assistito in fase di prescrizione, l'esistenza del diritto dell'assistito alle esenzioni per reddito, l'esistenza del farmaco da erogare (grazie all'interconnessione con la banca dati del prontuario AIFA);

- di semplificare le attività di gestione della documentazione cartacea da parte delle farmacie ed ASL. Ad esempio, in caso di prescrizione di un medicinale stupefacente di cui al d.m. 10 marzo 2006, recante “*Approvazione del ricettario per la prescrizione dei farmaci di cui alla tabella II, sezione A e all’allegato III bis al DPR 309/90, come modificato dal decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 272, convertito, con modificazioni, dalla legge 21 febbraio 2006, n. 49*” e s.m.i. (c.d. ricette ministeriali a ricalco), appare evidente la semplificazione amministrativa e burocratica derivante dall’utilizzo delle ricette dematerializzate.

Per tutte le ricette dematerializzate, l’obbligo di conservare la ricetta si ritiene assolto dal SAC, che assicura la conservazione a norma e dà la possibilità al farmacista di estrarre le ricette spedite in quella farmacia in un determinato periodo di tempo a fronte di controlli o ispezioni. Il SAC assicura la conservazione per due anni ove previsto.

9. Ulteriori misure di vigilanza e prevenzione

9.1. Misure di vigilanza e prevenzione

Al fine di rafforzare le misure di vigilanza dell’utilizzo non appropriato del Fentanyl, nonché di prevenzione e di garanzia di una corretta gestione delle stesse, è fondamentale che ciascuna struttura elabori delle procedure operative.

A titolo esemplificativo si segnalano le seguenti.

- **Controllo delle scorte:**
 - ✓ eseguire inventari regolari dei farmaci contenenti Fentanyl e altri oppioidi sintetici;
 - ✓ utilizzare, come già previsto dalla norma, in modo accurato i registri per monitorare le entrate e le uscite.
- **Verifica dell'integrità:**
 - ✓ controllare che le confezioni siano integre e non manomesse.
- **Limitazione dell'accesso:**
 - ✓ assicurarsi che l’accesso ai farmaci sia consentito solo a personale autorizzato e debitamente formato.

9.2. Rafforzamento delle misure di sicurezza

- **Stoccaggio sicuro:**
 - ✓ conservare i farmaci in armadi blindati o locali sicuri come già previsto dalla norma.
- **Sistemi di sicurezza:**
 - ✓ installare allarmi, telecamere e altri dispositivi di sicurezza nelle aree di stoccaggio.
- **Formazione del personale:** v. *infra*, prg. 12.

9.3. Misure preventive

- **Ispezioni regolari:**

- ✓ condurre controlli periodici per assicurare che non vi siano anomalie o discrepanze nelle scorte.

- **Audit di sicurezza:**

- ✓ implementare *audit* interni ed esterni per verificare il rispetto delle normative sulla gestione delle sostanze stupefacenti.

10. Comunicazione e collaborazione con le autorità

10.1. Segnalazione di anomalie

- **Eventi da segnalare:**
 - ✓ smarrimenti;
 - ✓ danneggiamenti;
 - ✓ furti.
- **Modalità di segnalazione:**
 - ✓ comunicare immediatamente alle autorità regionali competenti e alle forze dell'ordine;
 - ✓ evidenziare nell'oggetto che si tratta di "**Fentanyl o derivati**".

10.2. Collaborazione istituzionale

- **Forze dell'ordine:**
 - ✓ cooperare con il Comando Carabinieri per la tutela della salute;
 - ✓ segnalare situazioni critiche per rafforzare le sinergie esistenti.
- **Autorità sanitarie:**
 - ✓ collaborare con il Ministero della Salute e le autorità regionali per implementare le misure previste.

11. Azioni raccomandate per i soggetti coinvolti

- **Farmacie e Depositi farmaceutici:**
 - ✓ implementare le misure di sicurezza sopra descritte;
 - ✓ monitorare costantemente le scorte.
- **Operatori sanitari:**
 - ✓ prestare attenzione a prescrizioni sospette, custodire i ricettari e segnalare/denunciare eventuali smarrimenti/furti;
 - ✓ informare i pazienti sui rischi del Fentanyl.
- **Distributori ed Operatori economici:**
 - ✓ garantire la sicurezza durante il trasporto e lo stoccaggio;
 - ✓ segnalare anomalie nella catena di distribuzione.

12. Sensibilizzazione e formazione

- **Campagne informative:**
 - ✓ promuovere iniziative di formazione indirizzate agli operatori sanitari e ad altri operatori di settore sul rischio di abuso del Fentanyl.

- **Formazione.**

La formazione del personale deve avere principalmente lo scopo di informare e formare il personale sui rischi e sulle procedure di sicurezza nonché di sensibilizzare sull'importanza di prevenire furti e sottrazioni.

Nello specifico, la formazione sull'uso improprio del Fentanyl e di altri oppioidi sintetici è predisposta dal Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità (CNDD-ISS) in collaborazione con il Ministero della Salute, ex Direzione generale delle professioni sanitarie e delle risorse umane del SSN.

La formazione consiste in un corso organizzato in modalità FAD sulla piattaforma EDUISS dell'ISS, rivolto in prima istanza al personale sanitario che ha maggiori possibilità di entrare in contatto con persone che fanno uso di Fentanyl e oppioidi sintetici. In particolare si tratta di personale sanitario che opera nel pronto soccorso (medici, infermieri), nei SerD delle Aziende sanitarie locali, nelle Comunità terapeutiche per tossicodipendenti, in servizio nelle ambulanze del 118 e nelle ambulanze private, nel servizio di continuità assistenziale (guardia medica).

La preparazione di ciascun modulo è affidata ad esperti appartenenti a istituzioni competenti rispetto alle diverse tematiche (CNDD-ISS, AIFA, NAS, FNOMCeO, Ministero della salute ex Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico).

Il corso prevede il riconoscimento di crediti ECM. A seguito della delibera della Commissione Nazionale per la formazione continua del 17 luglio 2024, la formazione sull'uso improprio del Fentanyl e di altri oppioidi sintetici costituisce tematica di interesse nazionale per il triennio 2023-2025.

I moduli proposti riguardano:

MODULO 1: Introduzione sul Fentanyl ed origini

MODULO 2: Uso lecito del Fentanyl, aspetti farmacologici e farmaci attualmente in commercio (uso umano e uso veterinario)

MODULO 3: Contesto normativo

MODULO 4: Uso illecito del Fentanyl, effetti a lungo e breve termine, antidoti utilizzati per contrastarli

MODULO 5: Metodi consigliati per l'identificazione e l'analisi di Fentanyl e suoi analoghi in campioni biologici

MODULO 6: Come intervenire in caso di overdose e come maneggiare il Fentanyl

Gli obiettivi di apprendimento del corso di formazione riguardano in particolare:

- ✓ La comprensione dell'origine e dello sviluppo del Fentanyl come farmaco sintetico (Modulo 1). I partecipanti a conclusione del corso saranno in grado di descrivere la storia e le caratteristiche del Fentanyl, dalla sua scoperta alla sua diffusione nell'uso medico.
- ✓ La distinzione tra l'uso lecito del Fentanyl e i suoi aspetti farmacologici (Modulo 2). I partecipanti saranno in grado di identificare le applicazioni cliniche del Fentanyl, sia in ambito umano che veterinario, nonché i farmaci attualmente in commercio contenenti questa sostanza.
- ✓ L'analisi del contesto normativo che regola l'uso del Fentanyl (Modulo 3). I partecipanti comprenderanno le principali normative nazionali e internazionali che disciplinano la produzione, distribuzione e controllo del Fentanyl.
- ✓ Il riconoscimento degli effetti dell'uso illecito del Fentanyl e le contromisure disponibili (Modulo 4). I partecipanti saranno in grado di identificare i rischi legati all'uso illecito del Fentanyl, gli effetti a breve e lungo termine, e i principali antidoti impiegati per contrastare overdose o intossicazioni, come delineato dalle operazioni del NAS.
- ✓ Lo sviluppo di competenze pratiche nella gestione delle emergenze da Fentanyl (Moduli 5-6). I partecipanti saranno in grado di intervenire efficacemente in caso di overdose da Fentanyl, applicando i protocolli di sicurezza nel maneggiarlo e conoscendo i metodi di identificazione di Fentanyl e analoghi in campioni biologici.

IL CAPO DIPARTIMENTO

IL CAPO DIPARTIMENTO

IL CAPO DIPARTIMENTO

Prof. Francesco Saverio Mennini

Dott. Giovanni Leonardi

Dr.ssa Maria Rosaria Campitiello