

02/02/2024
Prot. S.N.A.P. 05/24

**AD USO INTERNO DEI CENTRI COLLABORATIVI DEL S.N.A.P.
VIETATE LA DIVULGAZIONE E LA PUBBLICAZIONE SU WEB**

Alla c.a.

**Ministero della Salute - Direzione Generale Prevenzione
Ministero della Salute - Direzione Generale dei Dispositivi Medici, del Servizio
Farmaceutico e della Sicurezza delle Cure
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
Assessorati Regionali alla Sanità
Assessorati Regionali alle Politiche Sociali
Referenti regionali per le Tossicodipendenze
Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce
Servizi per le tossicodipendenze
Comunità terapeutiche
Unità mobili Croce Rossa Italiana
Unità di Emergenza Urgenza**

**Allerta di grado 3 – Emergenza Fentanil: potenziamento delle misure di protezione
dei preparati farmaceutici a base di fentanil e suoi derivati**

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri</p> <p>Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	--

AZIONI RICHIESTE

Sulla base di una valutazione delle informazioni disponibili si raccomanda a tutti i Centri in indirizzo di:

1-Porre attenzione nelle analisi condotte dalle Forze dell'Ordine e nelle analisi tossicologiche relativamente alla presenza di fentanil e dei suoi analoghi, in quanto potrebbero fornire informazioni importanti sulla effettiva diffusione di queste sostanze a livello nazionale e europeo.

2-Si raccomanda a tutti gli Ospedali di aumentare il livello di protezione delle preparazioni farmaceutiche contenenti fentanil per evitare possibile sottrazione illecita di tali farmaci La tempestiva ricezione di informazioni su eventi di furto è indispensabile per impedire ogni possibile ingresso dei farmaci nel mercato illecito a livello nazionale, europeo e internazionale. Per la gestione e segnalazione di casi di furto di farmaci si rimanda alla relativa pagina AIFA: <https://www.aifa.gov.it/contrasto-al-crimine-farmaceutico>

3-Si richiede al Ministero della Salute di allertare le farmacie e i depositi farmaceutici nel vigilare su possibili sottrazione illecita di farmaci contenenti fentanili.

3- Gli operatori sanitari devono considerare la possibilità di esposizione al fentanil e/o ai suoi analoghi nei pazienti che presentano i seguenti sintomi: rilassamento, euforia, riduzione del dolore, sedazione, confusione, sonnolenza, vertigini, nausea e vomito, ritenzione urinaria, costrizione pupillare e depressione respiratoria. In molti casi, la somministrazione tempestiva di un antagonista oppioide chiamato naloxone può invertire rapidamente gli effetti di questa intossicazione.

4-Si raccomanda agli ospedali e ai servizi di ambulanza di assicurarsi la disponibilità di naloxone (in forma di soluzione iniettabile e per via nasale) per intervenire tempestivamente in caso di sospetta o accertata intossicazione da fentanil e/o i suoi analoghi.

5-Mantenere un alto livello di vigilanza e segnalare il prima possibile qualsiasi caso di intossicazione inusuale o inaspettata correlata al consumo di fentanil e/o dei suoi analoghi al fine di provvedere tempestivamente ad informare EMCDDA sui possibili rischi per l'Europa.

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri</p> <p>Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	--

FENTANIL E FENTANILI

I fentanili sono una famiglia di potenti oppioidi sintetici, derivati dal fentanil (Fig.1) (formula molecolare C₂₂H₂₈N₂O – peso molecolare 336,471 g/mol), un oppioide sintetico sintetizzato da Paul Janssen nel 1960 come sostituto più potente e a maggiore rapidità di azione rispetto alla morfina e alla meperidina nel trattamento del dolore [1]

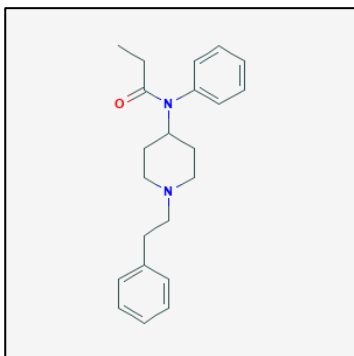


Figura 1: fentanil

Sebbene questo gruppo superi il centinaio di sostanze, solo fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil, sono utilizzati in medicina umana e veterinaria per l'anestesia e per la gestione del dolore, mentre nel caso del carfentanil, e tiafentanil, per immobilizzare animali di grandi dimensioni [2].

Come altri tipi di analgesici oppioidi, come la morfina e l'eroina, i fentanili producono i loro effetti principali attivando i recettori di tipo mu-oppioidi. Gli effetti includono euforia, rilassamento, analgesia, sedazione, rallentamento del cuore, ipotermia e depressione respiratoria. È quest'ultimo a rappresentare il pericolo maggiore per i consumatori, in quanto, a causa dell'elevata potenza di queste sostanze, che può arrivare ad essere 10000 volte maggiore rispetto alla morfina, piccole quantità possono causare intossicazioni acute potenzialmente letali come risultato di una depressione del centro respiratorio (Figura 2). In molti casi, la somministrazione tempestiva di un antagonista oppioide chiamato naloxone può invertire rapidamente gli effetti di questa intossicazione. Il naloxone viene commercializzato come prodotto farmaceutico in Europa [3-8].

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
---	--	--



Figura 2

Tipicamente nel mercato illecito, i fentanili sono venduti come sostituzioni "legali" ad altri oppioidi illeciti e, senza che gli utilizzatori ne siano al corrente, vengono miscelati con o venduti come eroina e altri oppioidi illeciti. In alcuni casi sono anche usati per produrre medicinali contraffatti (falsi) (Figura 3) e, in misura minore, mescolati con o venduti come altre droghe illecite, come la cocaina. Una parte del mercato illecito riguarda la sottrazione dai canali leciti di distribuzione per l'uso medico di queste sostanze [9,10].



Figura 3: compresse di Xanax contraffatte contenenti ciclopropilfentanil

LA SITUAZIONE NEGLI USA E IN EUROPA

Il fentanil è recentemente diventato la principale causa di overdose negli Stati Uniti. Nel 2022, il fentanil è stato responsabile di oltre 100.000 decessi con un aumento del 23% rispetto all'anno precedente. Lo scorso febbraio 2023, il presidente statunitense Joe Biden

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
---	--	--

ha dichiarato che la crisi del fentanil è una "emergenza nazionale", annunciando una serie di misure, per un investimento di circa 10 miliardi di dollari.

Il presidente ha chiesto formalmente al Congresso di approvare una legislazione che renderebbe più difficile l'accesso a questa sostanza. La nuova azione legislativa includerebbe misure come l'inasprimento delle sanzioni per chi traffica il farmaco e la creazione di un registro nazionale delle prescrizioni di oppioidi. Il piano proposto da Biden è stato accolto con favore dall'opinione pubblica e, nonostante alcune critiche, è chiaro che l'attuale amministrazione statunitense vede il controllo del Fentanil come una priorità del suo mandato [11]

Su tali presupposti la *Casa Bianca* ha diramato un allarme a livello internazionale sulla possibile diffusione del Fentanil illecito e delle morti ad esso correlate. L'Unione Europea è stata formalmente coinvolta nei flussi di comunicazione attraverso una specifica allerta.

A partire dal 2012 l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze) ha osservato in Europa un aumento significativo della disponibilità di fentanili sul mercato illecito in seguito alla massiccia produzione di queste molecole in Cina e alla loro vendita online. È stata tuttavia segnalata la produzione di queste molecole anche nel territorio europeo all'interno di laboratori illeciti. Il processo di produzione dei fentanili è relativamente semplice. Contemporaneamente si è riscontrato un aumento significativo nel numero di decessi associati al consumo di fentanili nei soggetti che utilizzano droghe.

Nel 2021, gli Stati membri dell'UE hanno riportato all' EMCDDA 137 decessi associati al fentanil, registrati in Germania (88), Lituania (18) Austria (9), Danimarca (6) Finlandia (6), Estonia (4), Slovenia (2), Portogallo (2) Ungheria (1) e Lettonia (1) [12,13].

Una parte significativa di questi, tuttavia, si pensa sia associata al fentanil sottratto dai canali leciti di distribuzione per l'uso medico piuttosto che al fentanil di produzione illecita [13].

Il fentanil è spesso rilevato in concentrazioni estremamente basse, il che può complicarne il rilevamento in alcuni laboratori. Pertanto, è essenziale tenere presente che i dati europei attuali probabilmente sono una sottostima. Data la sua elevata potenza, anche una piccola quantità di fentanil può generare numerose dosi tipiche e aumentare notevolmente il rischio di intossicazione potenzialmente letale. **Ciò significa che, anche se attualmente la diffusione del fentanil in Europa sia relativamente limitata, tale sostanza rappresenta**

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	---

comunque una minaccia potenziale capace di influire in modo significativo la salute e la sicurezza europea in un prossimo futuro.

ATTIVITA' DI NOTIFICA, SORVEGLIANZA E CONTRASTO SULLA DIFFUSIONE DEL FENTANIL E DEI SUOI ANALOGHI DELLO SNAP IN ITALIA

A partire dal mese di giugno 2016 fino al mese di dicembre 2023 lo SNAP ha diffuso a tutti i Centri Collaborativi e alle Istituzioni di pertinenza presenti su territorio nazionale n.25 comunicazioni SNAP riguardanti il fentanil o i suoi analoghi identificati in casi di sequestro e/o intossicazione e/o decesso sia su territorio nazionale che europeo (data invio):

ITALIA

- SNAP 19/17 “Allerta di grado 3 – Overdose non letale da cerotti con fentanil — Volterra (PI) – ottobre 2015” (14.09.2017)
- SNAP 21/18 “Allerta di grado 3 – Identificazione per la prima volta sul territorio italiano della molecola Ocfentanil e decesso legato all’assunzione della molecola (Milano, Aprile 2017) (12.09.2018)
- SNAP 24/18 “Allerta di grado 3 – Rilevamento molecola Furanilfentanil in un sequestro del Comando Stazione Carabinieri di Ternate durante servizio di polizia a seguito di decesso” (20.09.2018)
- SNAP 04/19 “Informativa – Identificazione su territorio italiano delle molecole isobutirfentanil e 4F-furanilfentanil per la prima volta in EUROPA” (25.02.2019)
- SNAP 09/19 “Informativa su recenti sequestri di sostanze psicoattive e dispositivi correlati operati dalle forze dell’ordine nel territorio italiano nel mese di Marzo 2019” (15.04.2019)
- SNAP 21/19 “Informativa su recenti sequestri di sostanze psicoattive e dispositivi correlati operati dalle forze dell’ordine nel territorio italiano nel mese di Giugno 2019” (18.07.2019)
- SNAP 22/19 “Allerta di grado 1 – Sequestri di oppioidi sintetici comunicati dalle FF.OO. alla DCSA nel periodo 2018 - 2019 (maggio).” (19.07.2019)

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri</p> <p>Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	--

- SNAP 39/19 “Informativa su recenti sequestri di sostanze psicoattive e dispositivi correlati operati dalle forze dell’ordine nel territorio italiano nel mese di Dicembre 2019” (31.12.2019)
- SNAP 18/20 “Allerta di grado 2 – Intossicazioni (n.12 casi) da NPS avvenute nel periodo novembre 2019-febbraio 2020 e identificazione per la prima volta su territorio nazionale delle molecole metil-AP-237, HO-PCP (idrossifenciclidina) e HO-PCE (idrossieticlidina)” (09.07.2020)
- SNAP 19/20 “Allerta di grado 3 – Aggiornamento decesso da furanilfentanil per ulteriore positività da fentanili su matrice cheratinica” (10/07/2020)
- SNAP 20/20 “Allerta di grado 2 – Consumo di fentanili da parte di tossicodipendenti in trattamento presso SerD” (16/07/2020)
- SNAP 39/20 “Allerta di grado 2 – Identificazione di n.16 casi di intossicazione da fluoroketamina, ketamina, MDMA, MDA, amfetamina, JWH-210, JWH-122, fentanyl, 4-ANPP, GHB in co-assunzione a cocaina, mefedrone, MeO-PCP e MeO-PCE in coassunzione di MDPHP insieme a metorfano e doxilamina, MeO-PCE, bromazolam, scopolamina in abuso di cocaina e THC, cocaina, atropina e metadone” (28.10.20)
- SNAP 47/21 “Allerta di grado 2: - Intossicazione acuta da MDPHP; Inalazione volontaria a scopo voluttuario di Buscopan 10 mg compresse (scopolamina); Intossicazione acuta da clonazepam; Intossicazione acuta da poliassunzione (fentanil, amfetamina)” (16.11.2021)
- SNAP 25/22 “Allerta di grado 2 – Intossicazione associata al consumo di fentanil e benzodiazepine in residente in comunità” (27.06.2022)

EUROPA

- SNAP 06/16 “Allerta di grado 3 - Molecola OCFENTANIL (N-(2-fluorofenil)-2-metossi-N-[1-(2-fenilettil)piperidin-4-il]acetammide)) venduta come eroina o usata come adulterante dell’eroina in Europa (22.07.2016)
- SNAP 10/16 “Allerta grado 3 – 23 decessi in Svezia associati all’uso di acrilioilfentanil. Aprile-Agosto 2016” (29.08.2016)

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri</p> <p>Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	--

- SNAP 12/16 “Aggiornamento Allerta di grado 3 – 23 decessi in Svezia associati all’uso di acrilioilfentanil. Aprile-Agosto 2016” (29.09.2016)
- SNAP 14/16 “Allerta di grado 3 - Segnalazione di n. 9 decessi registrati in Svezia correlati all’assunzione di FURANILFENTANIL” (13.10.2016)
- SNAP 14/17 Allerta di grado 3 – Aumento nel numero di sequestri e decessi registrati in Europa correlati alla molecola CARFENTANIL nel periodo Gennaio – Giugno 2017 (31.07.2017)
- SNAP 16/17 “Allerta di grado 3 – Morti associate con ciclopropilfentanil — Svezia, giugno-agosto 2017” (25.08.2017)
- SNAP 21/17 “Allerta di grado 3 - Segnalazione di decessi registrati in Svezia dal Dicembre 2016 a Giugno 2017 correlati all’assunzione di metossiacetilfentanil” (26.09.2017)
- SNAP 04/18: “Allerta di grado 1 – Farmaci falsi (comprese di Xanax e OxyContin) contenenti derivati illegali del fentanil - Svezia, novembre 2017 - gennaio 2018 (12.02.2018)
- SNAP 08/18 “Allerta di grado 1 – Farmaci falsi (comprese di Ossicodone) contenenti metossiacetilfentanil- Svezia, Maggio 04/05/2018” (09.05.2018)
- SNAP 16/18 “Allerta di grado 3 – Decesso legato all’assunzione di una compressa contraffatta di ossicodone contenente metossiacetilfentanil - Danimarca, marzo 2018”; (28.06.2018)
- SNAP 34/18 “Allerta di grado 1 – False compresse di Percocet contenenti fentanil - Londra, Regno Unito, dicembre 2018” (14.12.2018)

Nei documenti sopra menzionati veniva esplicitamente raccomandato sia di segnalare eventuali ulteriori identificazioni della molecola fentanil e/o dei suoi analoghi sia di continuare a prestare particolare attenzione alle intossicazioni correlabili all’assunzione di fentanil e/o dei suoi analoghi e di attivare le eventuali misure preventive del caso, anche informando gli operatori in contatto con i potenziali assuntori. Inoltre si aggiungeva che qualora nei mesi successivi alle comunicazioni fossero state osservate intossicazioni acute associate/associabili all’assunzione di fentanil e/o dei suoi analoghi, si invitava a conservare,

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	---

con le opportune modalità, aliquote di campioni biologici dei soggetti prelevati nell'immediatezza del ricovero per approfondimenti tossicologici successivi presso laboratori specializzati.

Sono inoltre state diffuse a tutti i Centri Collaborativi e alle Istituzioni di pertinenza presenti su territorio nazionale le seguenti comunicazioni provenienti dall'Interpol e dell'International Narcotic Board delle Nazioni Unite e dall' ONDCP (Office of National Drug Control Policy) (data di invio):

- Nota dell'Interpol sui pericoli da contatto con Fentanil ed oppioidi sintetici (Purple Notice) (18.09.2017)
- Nota dell'International Narcotic Board delle Nazioni Unite su "FENTANYL-RELATED SUBSTANCES FOUND ON LSD-TYPE BLOTTER PAPER", settembre 2018 (11.12.2018)
- Nota dell'International Narcotic Board delle Nazioni Unite su "NEW CONTROLS OF 32 NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES AND FENTANYLS IN CHINA", ottobre 2018 (11.12.2018)
- Lista di analoghi del fentanil (n.93) senza un riconosciuto uso terapeutico (24.07.2019)
- SNAP 38/20 "Informativa INCBI: elenco aggiornato delle sostanze della famiglia dei fentanili, privi di uso legale conosciuto (al 15.09.2020)" (14.10.2020)
- Documento dell'ONDCP (Office of National Drug Control Policy) "Fentanyl adulterated or associated with xylazine response plan – July 2023" (26.07.2023)

Infine nel mese di settembre 2023 lo SNAP ha allertato tutti i Centri Collaborativi e le Istituzioni di pertinenza sulla attuale diffusione del fentanil e sull'incremento nell'identificazione della xilazina come adulterante di altre sostanze psicotrope illegali, quali eroina, cocaina, benzodiazepine e oppioidi sintetici, in particolar modo il fentanil. in Europa e negli Stati Uniti.

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri</p> <p>Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	--

- SNAP 36/23 “Allerta di grado 3 – Diffusione del Fentanil illecito e Xilazina come adulterante” (28.09.2023)

In merito ai compiti dell’Istituto Superiore di Sanità, all’interno dello SNAP, si evidenzia l’elaborazione di pareri a risposta della richiesta di aggiornamento delle tabelle presenti nel DPR 309/90 (Decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990, n. 309, recante: “Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza”), da parte del Ministero della Salute.

Questa attività ha determinato a partire da giugno 2016, l’inserimento di n.32 fentanili con specifica indicazione nella Tabella I del DPR 309/90 e successive modificazioni. Inoltre con DM del 30 giugno 2020 nella Tabella I del DPR 309/90 e s.m.i. sono stati inseriti gli “analoghi di struttura e derivati del fentanil”.

REFERENZE

1. Mouteney J, Griffiths P, Sedefov R, Evans-Brown M. Fentanils: a serious threat to public health. *Addiction*. 2019; 114: 783-785. doi: 10.1111/add.14542.
2. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt A):121-132. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.016.
3. Chamoun K, Chevillard L, Hajj A, Callebert J, Mégarbane B. Mechanisms of Neurorespiratory Toxicity Induced by Fentanyl Analogs-Lessons from Animal Studies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Mar 2;16(3):382. doi: 10.3390/ph16030382.
4. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. Synthetic opioids: a review and clinical update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Dec 10;12:20451253221139616. doi: 10.1177/20451253221139616.

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri</p> <p>Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	--

5. Pergolizzi JV Jr, Dahan A, Ann LeQuang J, Raffa RB. Overdoses due to fentanyl and its analogues (F/FAs) push naloxone to the limit. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Dec;46(6):1501-1504. doi: 10.1111/jcpt.13462.
6. Abdelal R, Banerjee AR, Carlberg-Racich S, Darwaza N, Ito D, Epstein J. The need for multiple naloxone administrations for opioid overdose reversals: A review of the literature. *Subst Abus.* 2022;43(1):774-784. doi: 10.1080/08897077.2021.2010252.
7. Cheema E, McGuinness K, Hadi MA, Paudyal V, Elnaem MH, Alhifany AA, Elrggal ME, Al Hamid A. Causes, Nature and Toxicology of Fentanyl-Associated Deaths: A Systematic Review of Deaths Reported in Peer-Reviewed Literature. *J Pain Res.* 2020 Dec 7;13:3281-3294. doi: 10.2147/JPR.S280462.
8. Pichini S, Solimini R, Berretta P, Pacifici R, Busardò FP. Acute Intoxications and Fatalities From Illicit Fentanyl and Analogues: An Update. *Ther Drug Monit.* 2018 Feb;40(1):38-51. doi: 10.1097/FTD.0000000000000465.
9. Kuczyńska K, Grzonkowski P, Kacprzak Ł, Zawilska JB. Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Sci Int.* 2018 Aug;289:207-214. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.05.042.
10. Mounteney J, Griffiths P, Sedefov R, Evans-Brown M. Fentanils: a serious threat to public health. *Addiction.* 2019 May;114(5):783-785. doi: 10.1111/add.14542. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30659693.
11. <https://www.whitehouse.gov/ondcp/briefing-room/2023/02/07/fact-sheet-in-state-of-the-union-president-biden-to-outline-vision-to-advance-progress-on-unity-agenda-in-year-ahead/>
12. Jannetto PJ, Helander A, Garg U, Janis GC, Goldberger B, Ketha H. The Fentanyl Epidemic and Evolution of Fentanyl Analogs in the United States and the European Union. *Clin Chem.* 2019 Feb;65(2):242-253. doi: 10.1373/clinchem.2017.281626. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30305277.
13. https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023/drug-situation-in-europe-up-to-2023_en

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri Centro Antiveleni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	---

NOTE ED INDICAZIONI OPERATIVE

Qualora dovessero presentarsi all'osservazione o alla conoscenza sostanze o prodotti analoghi a quelli riportati nella presente Comunicazione, o in caso di ulteriori informazioni, si prega di inviare comunicazione via e-mail all'indirizzo sistema.allertadroga@iss.it o via piattaforma SNAP all'indirizzo <https://snap.iss.it/> (24/24 ore, 7/7 giorni).

Per i casi di intossicazione e per la consulenza tossicologica in urgenza si prega di contattare il Centro Antiveneni di Pavia al n. **0382-24444** (24/24 ore, 7/7 giorni)

Ringraziando per la collaborazione si rimane a disposizione per qualsiasi altra informazione o chiarimento.

Cordiali Saluti,



Simona Pichini

Sistema Nazionale di Allerta Precoce 2024

Supervisione tecnico scientifica della presente Comunicazione:

S. Pichini, S. Graziano, M.R. Vari – Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale Dipendenze e Doping – Roma

S. Zaami, A. Tini - Università Sapienza, Unità di Tossicologia Forense

F.P. Busardò – SOD Medicina Legale – Università Politecnica delle Marche

C. Locatelli, E. Buscaglia, G. Scaravaggi - ICS Maugeri IRCCS Istituto Scientifico di Pavia, Centro Antiveneni – Pavia

Supporto tecnico informatico della presente Comunicazione:

Paolo Berretta, Michele Sciotti – Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale Dipendenze e Doping – Roma

Marco Tallon – Istituto Superiore di Sanità, Servizio di Informatica – Roma

<p>Aspetti bio-tossicologici</p>  <p>Unità di Tossicologia Forense Tel/Fax: + 39 49912662</p>	<p>Coordinamento</p>  <p>Istituto Superiore di Sanità Tel/Fax: +39 06 49903110</p>	<p>Aspetti clinico-tossicologici</p>  <p>Istituti Clinici Scientifici Maugeri</p> <p>Centro Antiveneni di Pavia Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia Tel: +39 0382 24444</p>
--	---	--