

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 15 marzo 2024.

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 e nella tabella dei medicinali, sezione B, della sostanza attiva remimazolam. Inserimento nella tabella dei medicinali, sezione D, delle composizioni per uso parenterale a base di remimazolam.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visti gli articoli 2, 13 e 14 del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, recante: «Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza», di seguito denominato «testo unico»;

Vista la classificazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope in cinque tabelle denominate Tabella I, II, III e IV e Tabella dei medicinali, suddivisa in cinque sezioni indicate con le lettere A, B, C, D ed E, dove sono distribuiti i medicinali in conformità ai criteri per la formazione delle Tabelle di cui all'art. 14 del testo unico;

Visto in particolare l'articolo 14, comma 1, lettere *d)*, *f)* ed *h)* concernente i criteri di formazione della Tabella IV, della Tabella dei medicinali, sezione B e della Tabella dei medicinali, sezione D;

Vista la nota, pervenuta in data 6 giugno 2023, da parte della società Viatrix gruppo Mylan Italia S.r.l. concessionaria di vendita del farmaco BYFAVO® a base del principio attivo remimazolam, concernente la richiesta di inserimento della sostanza remimazolam nella Tabella dei medicinali, sezione D;

Considerato che la sostanza remimazolam è un sedativo benzodiazepinico ad azione ultrarapida appartenente alla categoria delle imidazobenzodiazepine, che la somministrazione concomitante di remimazolam con oppioidi e inibenti il sistema nervoso centrale, compreso l'alcol, può determinare un aumento della sedazione e depressione cardiorespiratoria e che tale sostanza ha un potenziale di abuso e di induzione di dipendenza, di cui tener conto ai fini della prescrizione e della somministrazione per un possibile maggior rischio di uso improprio o abuso;

Tenuto conto che ad oggi la sostanza remimazolam non risulta inclusa nelle tabelle di cui al decreto del Presidente della Repubblica n. 309/90;

Considerato che la molecola remimazolam è una sostanza attiva ad uso farmaceutico, che può dare luogo al pericolo di abuso e generare farmacodipendenza e pertanto trova collocazione nella Tabella IV e nella Tabella dei medicinali, sezione B, del testo unico;

Vista la nota del 17 luglio 2023 dell'Agenzia italiana del farmaco che, in riscontro alla nota della direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del 23 giugno 2023, concorda per la classificazione del medicinale BYFAVO®, nella Tabella dei medicinali, sezione D, ove sono presenti medicinali ad uso parenterale a base di benzodiazepine, con regime di fornitura OSP;

Acquisito il parere dell'Istituto superiore di sanità, reso con nota del 18 ottobre 2023, favorevole all'inserimento nella Tabella IV e nella Tabella dei medicinali, sezione B, del testo unico, della sostanza remimazolam e all'inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione D, del testo unico, delle composizioni per uso parenterale a base di remimazolam;

Acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità, espresso nella seduta del 16 gennaio 2024, favorevole all'inserimento nella Tabella IV e nella Tabella dei medicinali, sezione B, del testo unico, della sostanza remimazolam e all'inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione D, del testo unico, delle composizioni per uso parenterale a base di remimazolam;

Ritenuto, pertanto, di dover procedere all'aggiornamento della Tabella IV e della Tabella dei medicinali del testo unico, in relazione alla procedura autorizzativa per la commercializzazione in Italia del farmaco BYFAVO® a base del principio attivo remimazolam a tutela della salute pubblica;

Decreta:

Art. 1.

1. Nella Tabella IV del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, è inserita, secondo l'ordine alfabetico, la seguente sostanza:

Remimazolam (denominazione comune)

metil 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]propanoato (denominazione chimica)

2. Nella Tabella dei medicinali, sezione B, del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, è inserita, secondo l'ordine alfabetico, la seguente sostanza:

Remimazolam (denominazione comune)

metil 3-[(4S)-8-bromo-1-metil-6-(piridin-2-il)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-4-il]propanoato (denominazione chimica)

3. Nella Tabella dei medicinali, sezione D, del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni è inserito, secondo l'ordine alfabetico, nella sezione «Composizioni per uso parenterale contenenti»:

Remimazolam



Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 15 marzo 2024

Il Ministro: SCHILLACI

24A01641

DECRETO 18 marzo 2024.

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 di nuove sostanze psicoattive.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visti gli articoli 2, 13 e 14 del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, recante: «Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza», di seguito denominato «testo unico»;

Vista la classificazione del testo unico relativa alle sostanze stupefacenti e psicotrope, suddivise in cinque tabelle denominate «Tabella I, II, III e IV e Tabella dei medicinali»;

Considerato che nelle predette Tabelle I, II, III e IV trovano collocazione le sostanze con potere tossicomane e oggetto di abuso in ordine decrescente di potenziale di abuso e capacità di indurre dipendenza, in conformità ai criteri per la formazione delle tabelle di cui all'art. 14 del testo unico;

Visto, in particolare, l'art. 14, comma 1, lettera a), del testo unico, concernente i criteri di formazione della Tabella I;

Tenuto conto delle note pervenute in data 27 ottobre 2023 e 15 novembre 2023, da parte dell'Unità di coordinamento del Sistema nazionale di allerta precoce del Dipartimento politiche antidroga della Presidenza del Consiglio dei ministri, concernenti la segnalazione di nuove molecole tra cui: tetraidrocannabiniforolo; esaidrocannabiniesolo e metonitazepina, identificate per la prima volta in Europa, trasmesse dall'Osservatorio europeo sulle droghe e le tossicodipendenze (EMCDDA) al punto focale italiano nel mese di ottobre 2023;

Considerato che la sostanza tetraidrocannabiniforolo è un fitocannabinioide naturale, presente in tracce nella pianta di cannabis, che viene sintetizzato e venduto come prodotto a sé stante, probabilmente per la sua nota potenza, che risulta maggiore di quella del THC per la presenza di una catena lineare eptilica anziché pentilica che aumenta l'affinità di legame ai recettori CB1 e CB2, come

evidenziato in recenti studi di C. Citti et al. del 2019 e di P. Linciano et al. del 2021;

Considerato che la sostanza esaidrocannabiniesolo è un cannabinoide sintetico, riconducibile per struttura chimica e per effetti al THC;

Considerato che la sostanza metonitazepina è un oppioide della famiglia dei 2-benzilbenzimidazoli, un gruppo di sostanze comunemente denominato «nitazeni» che hanno effetti analgesici narcotici tipici degli oppioidi i cui effetti acuti comprendono: euforia, rilassamento, analgesia, sedazione, bradicardia, ipotermia e depressione respiratoria e che quest'ultimo effetto rappresenta il pericolo maggiore per i consumatori, in quanto l'elevata potenza di alcune di queste sostanze, già a piccole quantità, può causare intossicazione acuta con conseguente depressione respiratoria potenzialmente letale;

Considerato inoltre che, secondo informazioni riportate dal *Centre for Forensic Science Research and Education*, United States (CFSRE), basate su dati non pubblicati e forniti da legge De Vrieze e C. Stove, recenti studi in vitro - che hanno esaminato l'attività e la potenza della sostanza metonitazepina - hanno dimostrato che questo oppioide è attivo con una potenza circa due volte superiore a quella del fentanil;

Acquisito il parere dell'Istituto superiore di sanità, reso con note del 26 ottobre 2023 e del 15 novembre 2023, favorevoli all'inserimento nella Tabella I del testo unico delle sostanze tetraidrocannabiniforolo; esaidrocannabiniesolo e metonitazepina;

Acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità, espresso nella seduta del 16 gennaio 2024, favorevole all'inserimento nella Tabella I del testo unico delle sostanze: tetraidrocannabiniforolo; esaidrocannabiniesolo e metonitazepina;

Ritenuto, pertanto, di dover procedere all'aggiornamento della Tabella I del testo unico, a tutela della salute pubblica, in considerazione dei rischi connessi alla diffusione di nuove sostanze psicoattive sul mercato internazionale, riconducibile a sequestri effettuati in Europa;

Decreta:

Art. 1.

1. Nella Tabella I del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, sono inserite, secondo l'ordine alfabetico, le seguenti sostanze:

Esaidrocannabiniesolo (denominazione comune)

3-esil-6a,7,8,9,10,10a-esaidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-olo (denominazione chimica)

HHCH, (altra denominazione)

3-esil-6,6,9-trimetil-6a,7,8,9,10,10a-esaidrobenzo[c]cromen-1-olo (altra denominazione)

HHC-H (altra denominazione)



Metonitazepina (denominazione comune)
 2-(4-metossibenzil)-5-nitro-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-benzo[d]imidazolo (denominazione chimica)
 2-[(4-metossifenil)metil]-5-nitro-1-(2-pirrolidin-1-iletil)benzimidazolo (altra denominazione)
 N-pirrolidino metonitazene (altra denominazione)
 Tetraidrocannabiforolo (denominazione comune)
 3-epitil-6a,7,8,10a-tetraidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-olo (denominazione chimica)
 3-epitil-6,6,9-trimetil-6a,7,8,10a-tetraidrobencocromen-1-olo (altra denominazione)
 THCP (altra denominazione)
 Delta-9-THCP (altra denominazione)
 Δ9-THCP (altra denominazione)
 (-)-Trans-Δ9-tetraidrocannabiforolo (altra denominazione)
 THC-epitil (altra denominazione)

Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 18 marzo 2024

Il Ministro: SCHILLACI

24A01642

DECRETO 27 marzo 2024.

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 e nella tabella dei medicinali sezione A della sostanza xilazina ed inserimento nella tabella dei medicinali sezione D dei medicinali a base di xilazina per uso veterinario.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visti gli articoli 2, 13 e 14 del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni, recante: «Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza», di seguito denominato «testo unico»;

Vista la classificazione del testo unico relativa alle sostanze stupefacenti e psicotrope, suddivise in cinque tabelle denominate Tabella I, II, III e IV e Tabella dei medicinali;

Considerato che nelle predette Tabelle I, II, III e IV trovano collocazione le sostanze con potere tossicomane e oggetto di abuso in ordine decrescente di potenziale di abuso e capacità di indurre dipendenza e che nella tabella dei medicinali sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti, ivi incluse sostanze attive

ad uso farmaceutico, di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario e che la tabella dei medicinali è suddivisa in cinque sezioni indicate con le lettere A, B, C, D ed E, dove sono distribuiti i medicinali conformità ai criteri per la formazione delle tabelle di cui all'art. 14 del testo unico;

Visto, in particolare, l'art. 14, comma 1, lettera a), lettera e) e lettera h) del testo unico, concernente i criteri di formazione della Tabella I e della Tabella dei medicinali;

Tenuto conto delle note SNAP n. 34/23 del 12 agosto 2023 e SNAP n. 36/23 del 28 settembre 2023 di «allerta di grado 3», trasmesse da parte dell'Unità di coordinamento del Sistema nazionale di allerta precoce del Dipartimento politiche antidroga della Presidenza del Consiglio dei ministri, concernenti rispettivamente:

una segnalazione di prima identificazione sul suolo italiano della sostanza xilazina a seguito di decesso trasmesso al punto focale italiano nel mese di agosto 2023;

la diffusione del fentanil e della xilazina come adulterante;

Considerato che la sostanza xilazina è un farmaco sedativo, miorilassante ed analgesico iniettabile, per uso esclusivo veterinario e che la sua struttura chimica è analoga a quella delle fenotiazine, degli antidepressivi tricyclici e della clonidina ed appartiene alla famiglia degli agonisti α-2-adrenergici che interagiscono con i recettori α-adrenergici, situati sia a livello del sistema nervoso (centrale e periferico) sia in tessuti non nervosi;

Considerato, in particolare, che l'utilizzo di α-2-agonisti determina importanti effetti cardiovascolari che si aggravano all'aumentare della dose (ipertensione transitoria, bradicardia, aritmie cardiache ed ipotensione) e con la somministrazione endovenosa si può determinare una concentrazione plasmatica eccessivamente alta, con effetti clinici imprevedibili fino al decesso;

Considerato inoltre che, agli effetti cardiovascolari sopra riportati, con l'esposizione a xilazina possono verificarsi effetti sul sistema nervoso centrale (areflessia, astenia, atassia, visione offuscata, disorientamento, vertigini, sonnolenza, disartria, dismetria, svenimento, iporeflessia, disturbi del linguaggio, sonnolenza, stanchezza, coma), depressione respiratoria (apnea o respirazione superficiale), sintomi endocrini (iperglicemia) e sintomi aggiuntivi (miosi);

Tenuto conto che l'esclusivo uso veterinario è dovuto alla descritta pericolosità, per gli effetti depressivi a carico del sistema nervoso centrale, dimostrati nel corso di studi clinici condotti su esseri umani;

Preso atto della nota della Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari del 12 settembre 2023 e della nota AIFA del 21 settembre 2023 che, in riscontro alla nota di richiesta della Direzione generale dei farmaci e dei dispositivi medici del 31 agosto 2023,



hanno comunicato, per le rispettive competenze, che non vi sono in Italia medicinali autorizzati ad uso umano ma solo medicinali veterinari autorizzati contenenti la sostanza xilazina, tra cui Nerfasin®, Rompun®, Sedachem®, Sedaxylan®, Xylagesic Multi® e Xylexx®, ad uso esclusivo del medico veterinario;

Tenuto conto che, a partire dall'anno 2000, questo potente anestetico, noto anche con il nome di strada «Tranq», è stato utilizzato come agente di taglio, con farmaci oppioidi come eroina o fentanil, agendo come sinergico dell'effetto dell'oppioide con un aumento della mortalità da overdose rispetto al solo oppioide, comprovata dai decessi risultanti da assunzioni di prodotti contenenti contemporaneamente eroina o fentanil e xilazina;

Tenuto conto che il primo decesso in Europa associato all'uso di xilazina è stato segnalato in Inghilterra (Regno Unito) nel 2022 con un rilevamento *post mortem* di eroina, cocaina, fentanil e xilazina e che in Italia, il primo decesso per overdose associato all'uso di xilazina è stato segnalato nella Provincia di Sassari su cittadino italiano, nel mese di luglio 2023;

Acquisito il parere dell'Istituto superiore di sanità, reso con nota del 24 novembre 2023, favorevole all'inserimento nella Tabella I e nella Tabella dei medicinali, sezione A, del testo unico, della sostanza xilazina;

Acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità, espresso nella seduta del 13 dicembre 2023, favorevole all'inserimento nella Tabella I e nella Tabella dei medicinali, sezione A, del testo unico, della sostanza xilazina;

Vista la nota integrativa della Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari in data 15 dicembre 2023, che rappresenta l'opportunità di inserire nella Tabella dei medicinali, sezione D, i medicinali a base di xilazina per garantirne l'approvvigionamento, da parte del medico veterinario, con la ricetta elettronica veterinaria (REV);

Acquisito il parere dell'Istituto superiore di sanità, reso con nota del 27 dicembre 2023, favorevole anche all'inserimento nella Tabella dei medicinali, sezione D, del testo unico, dei medicinali a base di xilazina ad uso veterinario;

Acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità, espresso nella seduta del 13 febbraio 2024, favorevole anche all'inserimento nella Tabella dei medicinali sezione D del testo unico dei medicinali a base di xilazina ad uso esclusivo veterinario;

Ritenuto di dover procedere all'aggiornamento della Tabella I e della Tabella dei medicinali sezione A e sezione D del testo unico, tenuto conto dell'esigenza di garantire l'approvvigionamento di medicinali a base di xilazina da parte dei medici veterinari con ricetta elettronica veterinaria (REV), a tutela della salute pubblica, in considerazione dei rischi connessi alla diffusione sul mercato internazionale della xilazina come adulterante e a seguito di un caso di decesso correlato alla sua circolazione anche sul territorio nazionale;

Decreta:

Art. 1.

1. Nella Tabella I del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni, è inserita, secondo l'ordine alfabetico, la seguente sostanza:

xilazina (denominazione comune)
2-(2,6-dimetilfenilamino)-5,6-diidro-4H-tiazina (denominazione chimica).

2. Nella Tabella dei medicinali, sezione A, del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni, è inserita, secondo l'ordine alfabetico, la seguente sostanza:

xilazina (denominazione comune)
2-(2,6-dimetilfenilamino)-5,6-diidro-4H-tiazina (denominazione chimica).

3. Nella Tabella dei medicinali, sezione D, del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successive modificazioni, è inserita, dopo le «composizioni per uso parenterale», la seguente voce:

medicinali a base di xilazina ad uso veterinario.

Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 27 marzo 2024

Il Ministro: SCHILLACI

24A01737

MINISTERO DELLE INFRASTRUTTURE E DEI TRASPORTI

DECRETO 25 marzo 2024.

Modifiche ed integrazioni al decreto n. 466 del 25 novembre 2021 - Imposizione di oneri di servizio pubblico (OSP) sulle rotte Alghero - Roma Fiumicino e vv., Alghero - Milano Linate e vv., Cagliari - Roma Fiumicino e vv., Cagliari - Milano Linate e vv., Olbia - Roma Fiumicino e vv., Olbia - Milano Linate e vv.

IL MINISTRO DELLE INFRASTRUTTURE E DEI TRASPORTI

Visto il Trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare gli articoli 106, paragrafo 2, 107 e 108;

Visto il regolamento (CE) n. 1008/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio del 24 settembre 2008 recante norme comuni per la prestazione di servizi aerei nella comunità, in particolare gli articoli 16 e 17;

