



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE Della Prevenzione - Ufficio 6°
Prevenzione Salute mentale, dipendenze, doping
Viale Giorgio Ribotta, 5 - 00144 Roma

Registro – classifica: I.2.b.d

URGENTE

Allegato 1

Ministero della Salute
DGPRES
0015251-P-23/05/2019
I.2.b.d



Assessorati alla Sanità
Regioni e PPAA Trento e Bolzano
PEC

Comando Carabinieri per la Tutela della Salute
srm20400@pec.carabinieri.it
Viale dell'Aeronautica, 122
00144 Roma

e, per conoscenza,

Istituto Superiore di Sanità
Centro nazionale dipendenze e doping
Viale Regina Elena, 299
00161 - Roma
protocollo.centrale@pec.iss.it
C.A. Direttore
Dott.ssa Roberta Pacifici

Dipartimento Politiche Antidroga
Presidenza Consiglio dei Ministri
Via della Ferratella in Laterano, n. 51
00184 - Roma
direzionedpa@pec.governo.it
Capo Dipartimento
Consigliere Dott.ssa Maria Contento

Ufficio di Gabinetto
SEDE

OGGETTO: Allerta di grado I: Rischio di intossicazione da compresse contraffatte di Xanax contenenti Amantadina, Europa 2019

Con riferimento alla nota dell'Istituto Superiore di Sanità (Unità operativa) previo assenso del Dipartimento Politiche Antidroga, prot. SNAP 16/19 del 22/05/2019 (all. 1), giunto all'attenzione dello scrivente via email in data 22 maggio 2019 (protocollo n. 15113-A-22/05/2019) si rappresenta quanto segue.

Si segnala a codesti Assessorati che negli ultimi anni si è registrato un aumento di farmaci contraffatti e a basso costo a base di benzodiazepine nel mercato europeo dei farmaci illeciti. Di particolare rilievo è stato l'aumento delle segnalazioni di compresse contraffatte di diazepam e di alprazolam. In quest'ultimo caso, si parla di farmaci contraffatti con l'aspetto delle compresse di Xanax da 2 mg ("barrette" o "bastoncini"). Le sostanze presenti in questi farmaci contraffatti differiscono a seconda del periodo e del luogo, ma in genere includono benzodiazepine poste sotto controllo o nuove benzodiazepine.

Occasionalmente sono state identificate anche sostanze che presentano un alto rischio di intossicazione grave, come gli oppiacei e la scopolamina

Da Novembre del 2018 sono state rilevate in Europa compresse contraffatte di Xanax da 2 mg contenenti l'antivirale e anti-parkinsoniano Amantadina in combinazione con gli antistaminici ciproeptadina e prometazina. Sono state segnalate anche compresse contraffatte contenenti amantadina in combinazione con nuove benzodiazepine. In alcuni casi questi prodotti contraffatti sono stati venduti nel mercato darknet.

Da Gennaio del 2019, quattro paesi nel "Network": Finlandia, Irlanda, Spagna e Svezia hanno segnalato compresse contraffatte di Xanax contenenti amantadina. Il primo ritrovamento, al di fuori di questi paesi, è stato segnalato nel Novembre del 2018 dal servizio di test antidroga per gli utilizzatori nei rave parties "Safer Party" in Svizzera.

La Finlandia ha riferito che l'amantadina, la ciproeptadina e la prometazina sono state identificate in un campione di polvere bianca derivante da una compressa contraffatta triturata di Xanax. La compressa è stata analizzata dall'Istituto di Disintossicazione di Helsinki nel Gennaio del 2019. Inoltre, la Finlandia ha riferito che l'amantadina e la ciproeptadina sono state trovate anche in una serie di campioni di urine di consumatori di droga analizzati nel contesto di uno screening farmacologico. La prima rilevazione nei campioni biologici è avvenuta a Helsinki nel febbraio del 2019.

I farmaci contraffatti sono tipicamente indistinguibili visivamente dai prodotti legali.

Solo l'analisi chimica può determinarne il contenuto. Le persone che utilizzano tali prodotti contraffatti non possono essere a conoscenza né del tipo di sostanze presenti né della loro quantità.

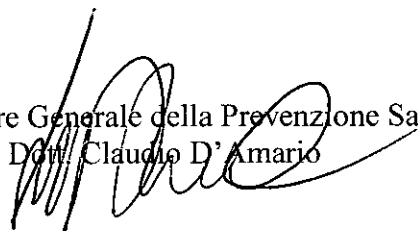
Ciò comporta un rischio intrinseco per l'individuo. Il rischio di intossicazione può essere maggiore a causa delle dosi elevate che gli utilizzatori possono assumere involontariamente, specialmente se combinate con altre sostanze.

Alla luce di quanto predetto, si pregano pertanto codesti Assessorati di prendere visione dell'Allerta di grado 1 (allegata alla presente nota) e di provvedere ad avvisare con cortese sollecitudine le strutture deputate alla cura ed alla prevenzione delle persone tossicodipendenti (SerD, Dipartimenti delle dipendenze, Comunità terapeutiche accreditate e non, Unità mobili di strada etc) ed in contatto con i consumatori di sostanze trasferendo le informazioni necessarie alla prevenzione dei rischi potenziali per la loro salute per il pericolo imminente relativo alla circolazione in Italia di compresse contraffatte di Xanax contenenti Amantadina una molecola antivirale con effetti collaterali importanti a livello del Sistema Nervoso Centrale.

Si prega inoltre codesto spettabile Comando Carabinieri di intensificare i controlli sul mercato dello spaccio.

Tanto si rappresenta per il seguito di competenza.

Il Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria
Dott. Claudio D'Amario



Referente procedimento
Dr Pietro Canuzzi





Unità di coordinamento
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

ALLEGATO 1



Governo Italiano
Dipartimento politiche antidroga
Presidenza del Consiglio dei Ministri

DGPRE

22/05/2019

Prot. S.N.A.P. 16/19

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

Alla c.a.

Centri Collaborativi S.N.A.P.

Direzione Generale Prevenzione – Ministero della Salute

Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione – Ministero della Salute

Direzione Generale dei dispositivi medici, del Servizio Farmaceutico e della Sicurezza delle cure

Agenzia Italiana del Farmaco

- **Allerta di grado I: Rischio di intossicazione da compresse contraffatte di Xanax contenenti Amantadina, Europa 2019**

Vengono di seguito riportate le segnalazioni di nuove molecole che l'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction-EMCDDA) ha trasmesso al Punto Focale Italiano nel mese di Maggio 2019.

Supervisione tecnico scientifica della presente Comunicazione:

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

E. Marinelli - Università Sapienza, Unità di Tossicologia Forense

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

C. Locatelli, E. Buscaglia, ICS Maugeri IRCCS Istituto Scientifico di Pavia, Centro Antiveleni – Pavia

Unità di
Tossicologia
Forense



Tel/Fax: + 39 49912662

Coordinamento
Istituto Superiore di Sanità



Tel/Fax: +39 06 49903110

Aspetti clinico-tossicologici

Centro Antiveleni di Pavia
Istituti Clinici Scientifici
Maugeri IRCCS
Pavia



Tel: +39 0382 24444

Ministero della Salute
DGPRES
0015113-A-22/05/2019

Pagina 1 di 9



334458070



Unità di coordinamento
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Governo Italiano
 Dipartimento politiche antidroga
 Presidenza del Consiglio dei Ministri

Supporto tecnico informatico della presente Comunicazione:

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

Unità di
 Tossicologia
 Forense



Tel/Fax: + 39 49912562

Coordinamento
Istituto Superiore di Sanità



Tel/Fax: +39 06 49803110



Aspetti clinico-tossicologici

Centro Antiveleni di Pavia
 Istituti Clinici Scientifici
 Maugeri IRCCS
 Pavia

Tel: +39 0382 24444

Panoramica della situazione in Europa – Compresse contraffatte di Xanax contenenti Amantadina

Negli ultimi anni si è registrato un aumento di farmaci contraffatti e a basso costo a base di benzodiazepine nel mercato europeo dei farmaci illeciti. Di particolare rilievo è stato l'aumento delle segnalazioni di compresse contraffatte di diazepam e di alprazolam. In quest'ultimo caso, si parla di farmaci contraffatti con l'aspetto delle compresse di Xanax da 2 mg ("barrette" o "bastoncini"). Le sostanze presenti in questi farmaci contraffatti differiscono a seconda del periodo e del luogo, ma in genere includono benzodiazepine poste sotto controllo o nuove benzodiazepine. Occasionalmente sono state identificate anche sostanze che presentano un alto rischio di intossicazione grave, come gli oppiacei e la scopolamina [1-3].

Da Novembre del 2018 sono state rilevate in Europa compresse contraffatte di Xanax da 2 mg contenenti l'antivirale l'anti-parkinsoniano amantadina (meno impiegato anche come antivirale) in combinazione con gli antistaminici ciproeptadina e prometazina. Sono state segnalate anche compresse contraffatte contenenti amantadina in combinazione con nuove benzodiazepine. In alcuni casi questi prodotti contraffatti sono stati venduti nel mercato darknet.

La quantità di amantadina in queste compresse è sconosciuta, ma esiste un possibile rischio di intossicazione negli utilizzatori con gravi effetti psicologici e comportamentali quali allucinazioni, delirio, delusioni e psicosi. Questi effetti possono essere aggravati dagli antistaminici presenti nelle compresse.

Lo scopo di questa allerta è quello di:

- Fornire una sintesi delle informazioni disponibili su queste compresse in Europa
- Evidenziare che presumibilmente queste compresse sono state prodotte su larga scala (ne sono state sequestrate più di 35.000) e potrebbero essere disponibili in varie parti d'Europa
- Evidenziare il possibile rischio di intossicazione causato da queste compresse con gravi effetti psicologici e comportamentali quali allucinazioni, delirio, delusioni e psicosi
- Richiedere la segnalazione di ulteriori informazioni su farmaci contraffatti contenenti amantadina o qualsiasi altra sostanza che potrebbe rappresentare elevati rischi di intossicazione grave, in modo da poter migliorare la comprensione di eventuali rischi nei paesi dell'Unione Europea.

Informazioni trasmesse all'EWS

Da Gennaio del 2019, quattro paesi nel "Network": Finlandia, Irlanda, Spagna e Svezia hanno segnalato compresse contraffatte di Xanax contenenti amantadina. Il primo ritrovamento, al di fuori di questi paesi, è stato segnalato nel Novembre del 2018 dal servizio di test antidroga per gli utilizzatori nei rave parties "Safer Party" in Svizzera.

La Finlandia ha riferito che l'amantadina, la ciproeptadina e la prometazina sono state identificate in un campione di polvere bianca derivante da una compressa contraffatta tritурata di Xanax. La compressa è stata analizzata dall'Istituto di Disintossicazione di Helsinki nel Gennaio del 2019. Inoltre, la Finlandia ha riferito che l'amantadina e la ciproeptadina sono state trovate anche in una serie di campioni di urine di consumatori di droga analizzati nel contesto di uno screening farmacologico. La prima rilevazione nei campioni biologici è avvenuta a Helsinki nel febbraio del 2019.

L'Irlanda ha segnalato cinque sequestri di compresse contraffatte di Xanax contenenti amantadina, ciproeptadina e prometazina, avvenuti a Dublino e Portlaoise nel primo trimestre del 2019. Complessivamente, sono state sequestrate più di 37.800 compresse, di cui 32.400 provenienti da un singolo sequestro effettuato dalla Dogana irlandese.

La Spagna ha segnalato un campione ottenuto dal servizio di test antidroga "Energy Control" di Barcellona nel Gennaio del 2019 (Figura 1). Amantadina, ciproeptadina e prometazina sono state trovate nella compressa insieme ad altre due sostanze sconosciute. La compressa è stata acquistata come farmaco Xanax da un cliente di Valencia. Il prezzo riportato era di 1€.

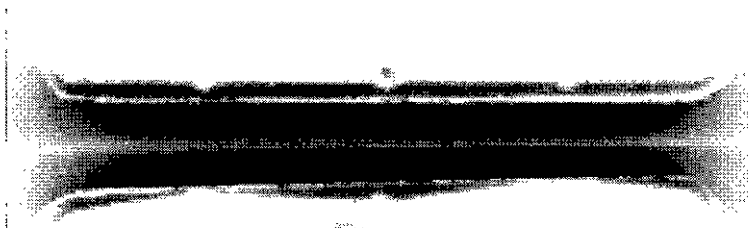


Figura 1. Compressa contraffatta di Xanax contenente amantadina, prometazina e ciproeptadina analizzata da "Energy Control" a Barcellona nel Gennaio del 2019.

La Svezia ha segnalato un sequestro di tre compresse di Xanax di colore bianco contenenti amantadina, ciproeptadina, prometazina e flualprazolam, avvenuto nel Gennaio del 2019. Inoltre, la Svezia ha anche riportato diversi sequestri di compresse contraffatte dei farmaci Xanax o Xanor (le reali compresse Xanor contengono anche esse alprazolam) contenenti diverse combinazioni di nuove benzodiazepine (etizolam o flualprazolam), amantadina, ciproeptadina e prometazina.

Attualmente non ci sono informazioni sulla quantità di amantadina e su quella di altre sostanze contenute in queste compresse contraffatte.

Mentre i rilevamenti sono stati segnalati solo in quattro paesi del "Network", i grandi sequestri segnalati dalle Dogane irlandesi, i rilevamenti in paesi al di fuori dell'Europa e le notizie della loro vendita sul mercato darknet, potrebbero suggerire una produzione su larga scala di queste compresse e una più ampia disponibilità.

Ulteriori informazioni

In Svizzera, il servizio di test antidroga "Safer Party" ha segnalato due casi di compresse contraffatte del farmaco Xanax contenenti amantadina, ciproeptadina e prometazina nel Novembre del 2018 e nel Gennaio del 2019. Uno di questi campioni conteneva anche amfetamina. Entrambi i campioni sembrano essere stati acquistati su Internet o nel mercato darknet [4,5].

In Spagna, "Energy Control" ha segnalato un campione di una compressa contraffatta del farmaco Xanax contenente una miscela di amantadina, ciproeptadina e prometazina inviata dagli Stati Uniti nel Dicembre del 2018. Inoltre, "Energy Control" ha segnalato la presenza di tale combinazione di sostanze in diversi campioni proposti come generico di alprazolam o polvere di alprazolam provenienti dal Portogallo, dagli Stati Uniti e da Hong Kong. Alcuni dei campioni sembrano essere stati acquistati nel mercato darknet [6,7].

Profilo chimico e farmacologico

L'amantadina è un composto isociclico costituito da un adamantano con un gruppo amminico. La sua sintesi è stata descritta per la prima volta all'inizio degli anni '60. L'amantadina è strutturalmente simile alla memantina, notificata formalmente nel 2016 [8]. Ulteriori informazioni sulla chimica dell'amantadina sono disponibili nella notifica formale della sostanza [9].

Negli esseri umani, l'amantadina, ha diversi effetti farmacologici che non sono ben noti [10,11]. Si ritiene che l'amantadina possa aumentare il rilascio di dopamina nei neuroni centrali e ritardare la sua ricaptazione. Ha anche alcuni effetti anticolinergici [10,11]. L'amantadina è anche un antagonista del recettore del glutammato di tipo NDMA [12-14].¹ Sono stati descritti anche altri bersagli nel SNC per l'amantadina [15,16].

¹ Similmente ad altri antagonisti dei recettori di tipo NDMA, come la memantina e la ketamina, anche l'amantadina può avere effetti dissociativi.



Rischi per gli utilizzatori

I farmaci contraffatti sono tipicamente indistinguibili visivamente dai prodotti legali. Solo l'analisi chimica può determinarne il contenuto. Le persone che utilizzano tali prodotti contraffatti non possono essere a conoscenza né del tipo di sostanze presenti né della loro quantità.

Ciò comporta un rischio intrinseco per l'individuo. Il rischio di intossicazione può essere maggiore a causa delle dosi elevate che gli utilizzatori possono assumere involontariamente, specialmente se combinate con altre sostanze.

Attualmente non ci sono informazioni sulla quantità di amantadina e delle altre sostanze nelle compresse contraffatte di Xanax sequestrate. Tuttavia, esiste un possibile rischio di intossicazione nelle persone che usano queste compresse.

I comuni effetti negativi psicologici, comportamentali e del sistema nervoso associati all'amantadina includono: ansia, disturbi dell'umore, giramento di testa, mal di testa, letargia, allucinazioni, incubi, atassia, difficoltà di linguaggio, visione offuscata, perdita di concentrazione, nervosismo, depressione e insonnia. Questi effetti possono verificarsi anche in individui sani a cui viene somministrata amantadina alla dose di 100 mg/giorno per via orale come farmaco [17,18]. Sono stati riportati anche casi di delirio, delusione e psicosi [10,19,20].

L'intensità degli effetti avversi dell'amantadina sembra essere correlata alla dose, con effetti di alterazione dell'umore a dosi di 100 mg/giorno e la comparsa di allucinazioni e di altri effetti gravi osservati a dosi superiori di 200 mg/giorno [18].

Nel caso delle compresse contraffatte sequestrate di Xanax, gli effetti negativi dell'amantadina possono essere aggravati da ciproeptadina e prometazina, anche essi presenti nelle compresse, in quanto essendo antistaminici hanno anche effetti anticolinergici.

Il sovradosaggio con amantadina può mimare l'intossicazione da atropina (anticolinergico) e può indurre una grave tossicità cardiovascolare, respiratoria e neurotossicità [10,21,22]. Questa tossicità può essere aggravata dall'uso di altri farmaci anticolinergici e altri psicofarmaci [10]. Non esiste un antidoto specifico all'amantadina [10].

Azioni necessarie

Si chiede di comunicare eventuali notizie ulteriori su compresse Xanax contraffatte o altri farmaci contraffatti contenenti amantadina o altre sostanze che potrebbero comportare un elevato rischio di intossicazione grave, in modo da migliorare la comprensione dei rischi. Si è particolarmente interessati ad:



- Informazioni sui sequestri: frequenza, quantità e circostanze in cui le compresse vengono individuate dalle Forze dell'Ordine
- Informazioni sulle altre sostanze identificate nelle rilevazioni oltre all'amantadina
- Grandi sequestri di tali compresse o altri tipi di sequestri relativi a tali compresse che destano preoccupazione (compresa la sintesi, la produzione, l'imballaggio, gli impianti di distribuzione)
- Informazioni sulla potenza/concentrazione delle sostanze contenute nelle compresse
- Informazioni sui campioni sequestrati: quantità ed eventuali informazioni contestuali disponibili
- Informazioni sui danni: in particolare i decessi e le intossicazioni non letali associate alle compresse
- Informazioni sull'uso: prevalenza dell'uso, gruppi di utenti, mercato o domanda specifica
- Informazioni sul coinvolgimento di gruppi criminali (in particolare la criminalità organizzata) nella produzione, distribuzione (traffico) e fornitura di compresse/medicinali contraffatti.

Bibliografia

1. EMCDDA. EU Early Warning System Alert: U-47,700 in Europe. EU-EWS-RCS-AL-2016-0003. Issued 8 June 2016.
2. EMCDDA. EU Early Warning System Advisory: Fake medicines (Xanax and OxyContin tablets) containing fentanils — Sweden, November 2017–January 2018. EU-EWS-RCS-AD-2018-0001. Issued 9 February 2018.
3. Vallersnes OM, et al. Epidemic of poisoning caused by scopolamine disguised as Rohypnol tablets. Clin Toxicol (Phila). 2009;47(9):889–93.
4. Safer Party. Warnung: Falschdeklaration bei Xanax pille. Date issued: 16 November 2018.
5. Safer Party. Warnung: Falschdeklaration Xanax tablette. Date issued: 4 January 2019.
6. Energy Control. Alert: fake alprazolam pills and powders containing antihistamine mixture. Date issued: 30 January 2019.
7. Ecstasy.org. Database entries for amantadine. Date searched: 6 May 2019.
8. EMCDDA. EU Early Warning System Formal Notification: Formal notification of 3,5-dimethyladamantan-1-amine (Memantine) by Slovenia as a new psychoactive substance under the terms of Council Decision 2005/387/JHA. EU-EWS-RCS-FN-2016-0026. Issued 19 April 2016.
9. EMCDDA. EU Early Warning System Formal Notification: Formal notification of adamantan-1-amine (amantadine) by Finland as a new psychoactive substance under the terms of Regulation (EU) 2017/2101. EU-EWS-RCS-FN-2019-0007. Issued 15 February 2019.
10. Adamas Pharma. GOCOVRI (amantadine) extended release capsules. August 2017.
11. TEVA UK. Summary of product characteristics. Symmetrel® syrup 50mg/5ml. February 2019.





12. Kornhuber J, et al. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur. J. Pharmacol.* 1991;206: 297–300.
13. Blanpied TA, et al. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J Neurosci.* 2005;25(13):3312–22.
14. Morris H, et al. From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. *Drug Test Anal.* 2014 ;6(7-8):614-32.
15. Peeters M, et al. Involvement of the sigma 1 receptor in the modulation of dopaminergic transmission by amantadine. *Eur J Neurosci.* 2004;19(8):2212-20.
16. Matsubayashi H, et al. Amantadine inhibits nicotinic acetylcholine receptor function in hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;281(2):834-44.
17. Flaherty JA, et al. Mental side effects of amantadine therapy - its spectrum and characteristics in a normal population. *J Clin Psychiatry.* 1981; 42(9):344-5.
18. Wilcox J. Psychoactive properties of amantadine. *J Psychoactive Drugs.* 1985;17(1):51-3.
19. Snoey ER, et al. Acute psychosis after amantadine overdose. *Ann Emerg Med.* 1990;19(6):668-70.
20. Postma JU, et al. Visual hallucinations and delirium during treatment with amantadine (Symmetrel). *J Am Geriatr Soc.* 1975;23(5):212-5.
21. Szpak D, et al. [Cardiotoxicity of amantadine in acute poisoning: a case report]. *Przegl Lek.* 2003;60(4):265-7.
22. Schwartz M, et al. Cardiotoxicity after massive amantadine overdose. *J Med Toxicol.* 2008;4(3):173-9.





Unità di coordinamento
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Governo Italiano
Dipartimento politiche antidroga
Presidenza del Consiglio dei Ministri

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.alertadroga@iss.it o via fax al numero 0649903110 (24/24 ore, 7/7 giorni).

Per i casi di intossicazione e per la consulenza tossicologica in urgenza si prega di contattare il Centro Antiveleni 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,

Roberta Pacifici

Sistema Nazionale di Allerta Precoce 2017

Unità di
Tossicologia
Forense



Tel/Fax: + 39 49912662

Coordinamento
Istituto Superiore di Sanità



Tel/Fax: +39 06 49903110

Aspetti clinico-tossicologici



Centro Antiveleni di Pavia
Istituti Clinici Scientifici
Maugeri IRCCS
Pavia

Tel: +39 0382 24444