

CUMYL-5F-PINACA

Namn, CAS-nr

IUPAC: 1-(5-fluoropentyl)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1H-indazole-3-carboxamide

Kemiskt namn: N-(2-fenylpropan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazol-3-karboxamid

Kortnamn: CUMYL-5F-PINACA

CAS: 1400742-16-6

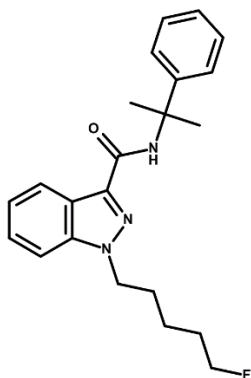
Övriga namn: 1H-indazole-3-carboxamide, 1-(5-fluoropentyl)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-; 1-(5-fluoropentyl)-N-(2-fenylpropan-2-yl)-1H-indazol-3-karboxamid; 5F-cumyl-Fubinaca; 5F-CUMYL-PINACA och SGT-25

(EMCDDA, 2020; NFC, 2020; SciFinder, 2020; TVL, 2020)

Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₂H₂₆FN₃O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Cannabinoider

Strukturlika substanser: CUMYL-4CN-BINACA som är internationellt reglerad som narkotika genom 1971 års psykotropkonvention. Det finns flera ”CUMYL”-cannabinoider som är utredda av Folkhälsomyndigheten och är reglerade som narkotika eller hälsofarliga varor.

Syntetiska cannabinoider är en strukturellt komplex grupp av substanser och många ges nu kodnamn baserat på deras långa kemiska namn. Strukturerna kan kategoriseras i fyra komponenter: svans, kärna, brygga och länkad grupp. CUMYL-5F-PINACA är en engelsk akronym namngivet utifrån att en **cumyl** (CUMYL) är den länkade gruppen som binds samman med **karboxamid** (CA) som är brygga till en **indazol** (INA) som är kärnan, och där **5-fluoropentyl**-kedjan (5F-P) är svansen.

CUMYL-5F-PINACA skiljer sig från CUMYL-PINACA genom att ha en 5-fluoropentylkedja istället för en pentylkedja som svans.

(EMCDDA, 2020; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2)*; *Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2020:12)*; Läkemedelsverket, 2020; SciFinder, 2020)

Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. CUMYL-5F-PINACA har identifierats i pulver, tabletter, vätska och växtmaterial.

Molekylvikt (g/mol): 367,46

Kokpunkt (°C): 574,7±40,0

Densitet (g/cm³): 1,13±0,1

Föreningar/blandningar: Har identifierats i växtmaterial som sålts under namnet Altamira och i e-vätska kallat C-liquid.

(EMCDDA, 2020; SciFinder, 2020; TVL, 2020)

Framställning

Metod för framställning finns vetenskapligt beskrivet (Asada et al., 2018; Longworth et al., 2017).

Verkningsmekanismer, effekter

Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för CUMYL-5F-PINACA.

- *In vitro*-studier på celler. CUMYL-5F-PINACA utvärderades farmakologiskt och jämfördes med delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), WIN 55,212-2 och CP 55,940 (referenssubstanser). CUMYL-5F-PINACA uppvisade affinitet till cannabinoid-1 (CB₁)-receptorn i radioligandbindningsstudier ($K_i = 6,5 \pm 1,6$ nM). Funktionella studier (cAMP-ackumuleringsanalyser) visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % maximal respons (EC₅₀) vid CB₁-receptorn är lägre för CUMYL-5F-PINACA (EC₅₀ = 0,55 ± 0,20 nM) jämfört med THC (EC₅₀ = 87 ± 25 nM) och CP 55,940 (EC₅₀ = 0,94 ± 0,33 nM). Den maximala effekten var 95,4 ± 2,8 % av den maximala effekten som WIN 55,212-2 framkallar (referenssubstans som är en potent och full CB₁-receptoragonist). CUMYL-5F-PINACA är mer potent än THC och CP 55,940 och bedöms vara en full agonist vid CB₁-receptorn (UNODC, 2020).
- *In vitro*-studie på transfekterade celler som uttrycker humana CB₁-receptorer. Resultaten visar att CUMYL-5F-PINACA verkar som en full agonist på CB₁-receptorn med 112 % receptoreffektivitet (efficacy) i förhållande till JWH-018 (referenssubstans, full agonist). De funktionella analyserna visar att den EC₅₀ är lägre för CUMYL-5F-PINACA (EC₅₀ = 2,23 nM) jämfört med JWH-018 (EC₅₀ = 9,77 nM). CUMYL-5F-

PINACA bedöms ha aktivitet vid humana CB₁-receptorer och är mer potent än JWH-018 (RMV, 2020).

- *In vivo*-studier på möss. Cannabinoidliknande effekter efter intraperitoneal injektion av CUMYL-5F-PINACA jämfördes med effekter från THC i en djurmodell. Hypotermi, analgesi, katalepsi och dämpad lokomotorisk aktivitet studerades. Den effektiva dosen vid 50 % maximal respons (ED₅₀) var mellan 100-800 gånger lägre för CUMYL-5F-PINACA jämfört med THC för samtliga studerade effekter och således bedömdes CUMYL-5F-PINACA vara en funktionell cannabinoidagonist *in vivo* (UNODC, 2020).
- *In vitro*-studier på transfekterade celler. CUMYL-5F-PINACA utvärderades farmakologiskt (fluorimetrisk membranpotentialassay) och jämfördes med andra strukturellt lika cannabinoider samt THC och CP 55,940 (referenssubstanser). De funktionella analyserna på transfekterade celler som uttrycker humana CB₁- och CB₂-receptorer visade EC₅₀ vid CB₁-receptorn är lägre för CUMYL-5F-PINACA (EC₅₀ = 0,43 nM) jämfört med THC (EC₅₀ = 171 nM). CUMYL-5F-PINACA var 26 gånger mer selektiv till CB₁- jämfört mot CB₂-receptorn, och hade en full agonistisk verkan på CB₁-receptorn (Longworth et al., 2017).
- *In vitro*-studier på celler. CUMYL-5F-PINACA utvärderades farmakologiskt ([³⁵S]GTPγS bindningsassay) och jämfördes med andra strukturellt lika cannabinoider samt CP 55,940 (referenssubstans). De funktionella analyserna på transfekterade celler som uttrycker humana CB₁- och CB₂-receptorer visade att EC₅₀ vid CB₁-receptorn är högre för CUMYL-5F-PINACA (EC₅₀ = 15,1 nM) jämfört med CP 55,940 (EC₅₀ = 0,735 nM). CUMYL-5F-PINACA var 2 gånger mer selektiv till CB₁- jämfört mot CB₂-receptorn. CUMYL-5F-PINACA bedömdes ha en agonistisk aktivitet vid CB₁-receptorn men mindre potent jämfört med CP 55,940 (Asada et al., 2018).

Att CUMYL-5F-PINACA säljs och diskuteras som en syntetisk cannabinoid är förknippat med att substansen används i syfte att uppnå ett rus. Användare på drogforum beskriver ruseffekter som liknar de från andra cannabinoider (Drogforum, 2020; Webbshop, 2020).

Gruppsspecifika

Syntetiska cannabinoiders rätta benämning är syntetiska cannabinoidreceptoragonister och är en grupp av ämnen som syntetiserats för att binda till CB₁-receptorn i det endocannabinoida systemet. Det är samma receptor som THC, substansen som är huvudsakligen ansvarigt för de största psykoaktiva effekterna av cannabis, binder partiellt agonistiskt till (Banister & Connor, 2018; Wiley et al., 2014).

Många syntetiska cannabinoider som redan har reglerats i Sverige är fulla CB₁-receptoragonister och mycket potenta. Aktivering av CB₁-receptorn är associerat med euforiska och relaxerande, dvs avkopplande, effekter. Bruk av syntetiska cannabinoider har under senare år varit förknippade med ett stort antal

förgiftningar som har krävt intensivvård, och även ett antal dödsfall finns bekräftade (EMCDDA, 2017, 2020; Wouters et al., 2019).

Dokumenterad förekomst

Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2014-2018	2020 (till februari)
Nationellt forensiskt centrum	178 (växtmaterial) 2 (vätska)	0
Tullverkets laboratorium	3 (växtmaterial) 1 (vätska)	0
Rättsmedicinalverket	0	0
Giftinformationscentralen	0	0

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Tre beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången oktober 2014 i beslag.

(GIC, 2020; NFC, 2020; RMV, 2020; TVL, 2020)

Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i oktober 2014 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Belgien, Bulgarien, Danmark, Frankrike, Grekland, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Norge, Schweiz, Serbien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige och Tyskland).

(EMCDDA, 2020; UNODC, 2020)

Rapporterad förekomst i övriga världen

Formellt noterad i januari 2015 hos UNODC. Har identifierats i beslag (Japan, Nya Zealand, Ryssland och USA).

(EMCDDA, 2020; UNODC, 2020)

Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

Ingen medicinsk användning är känd men användning kan förekomma inom farmakologisk forskning.

Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver, tabletter, vätska och växtmaterial (EMCDDA, 2020; NFC, 2020).

Säljs som pulver i olika kvantiteter, bl a 5 kilogram (Webbshop, 2020).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av pulver och blandningar med växtmaterial som administreras genom inhalation (rökning).

Upprepat intag förekommer (Drogforum, 2020).

Missbruksdosen för en ej tillvånd brukare är okänd.

Kombinationsmissbruk

Cannabis (Drogforum, 2020).

Hälsomässiga och sociala risker

Substansspecifika

Kännedom om kliniska sjukhusfall och dödsfall i Sverige kopplade till substansen saknas.

Bland användare jämförs effekten med andra cannabinoider och cannabis. CUMYL-5F-PINACA anses ge ruseffekter och ha psykoaktiva egenskaper. Effekten beskrivs klinga av inom en timme. Negativa effekter som beskrivs är sömngivande, paralis och kräkningar (Drogforum, 2020; WEDINOS, 2020).

Psykoaktivitet innebär att substansen har en påverkan på hjärnan och dess signalsystem vilket medför fara, både för användare och deras omgivning.

Gruppsspecifika

I 55 dödsfall där syntetiska cannabinoider identifierats i blod var de vanligaste dödsorsakerna oavsiktliga akuta förgiftningar (47,3 %), varav oavsiktliga akuta förgiftningar i kombination med hjärt-kärlsjukdom (9,1 %), naturliga sjukdomsorsaker (20,0 %), självmord (10,9 %) och trauma efter olycka (10,9 %). I den kliniska bilden innan döden var, i fallande ordning, plötsligt kollaps, kräkningar, kramper, uttalad agitation och delirium de vanligaste noterade symtomen. Endast 15 % nådde sjukhus innan döden och över 90 % var män. De flesta (61,8 %) identifierade syntetiska cannabinoiderna i dödsfallen tillhörde den kemiska undergruppen indazolkarboxamider, som CUMYL-5F-PINACA tillhör. Det var vanligt att de syntetiska cannabinoiderna hade kombinerats med andra droger (76,4 %), de vanligaste övriga substanserna var alkohol (34,5 %) och THC (indikerar cannabisanvändning; 23,6%) (Darke et al., 2019).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att syntetiska cannabinoider (inkl CUMYL-5F-PINACA) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att det finns ett intresse att inhandla och bruka cannabinoider, med tron att de psykoaktiva effekterna liknar de som fås av THC. Vissa syntetiska cannabinoider har orsakat utbrott av massförgiftningar och även dödsfall. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till dessa substansers potential för beroende och missbruk, samt deras höga potens och därtill hörande risk vid bruk (EMCDDA, 2017; NADiS, 2020).

Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av CUMYL-5F-PINACA befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

Nuvarande kontrollstatus

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 16 januari 2016. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

Reglerad i Danmark, Finland, Frankrike, Italien, Lettland och Slovenien (EMCDDA, 2020).

Övrig information

-

Rekommendation

Bakgrund

Av 8 § narkotikastrafflagen (1968:64) framgår följande:

Med narkotika förstås i denna lag läkemedel eller hälsofarliga varor med beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter eller varor som med lätthet kan omvandlas till varor med sådana egenskaper eller effekter och som

- på sådan grund är föremål för kontroll enligt en internationell överenskommelse som Sverige har biträtt, eller
- av regeringen har förklarats vara att anse som narkotika enligt lagen. Lag (1999:43).

För att en substans ska kunna klassificeras som narkotika ska rekvisiten beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter vara uppfyllda.

Med termen euforiserande effekter i 8 § avses enligt Folkhälsomyndighetens bedömning förhöjd grundstämning, upprymdhet, känsla av allmänt välbefinnande, avspändhet och sorglöshet (motsats dysfori). Högggradiga former av eufori anses patologiska och förekommer vid mani tillsammans med ökat tempo, förhöjd självkänsla och okritisk uppslagsriktighet. Den är också en gemensam effekt av rusmedel som alkohol, amfetamin, kokain, cannabis och opioider (NE, 2020a).

Med begreppet rus avses enligt Folkhälsomyndighetens bedömning ett tillstånd med påverkan på omdöme och reaktionsförmåga som uppstått genom drogpåverkan. Rus är en gemensam effekt av droger som missbrukas och en förutsättning för utveckling av beroende. Rusets karaktär varierar med drogen: upprymdhet och talträngdhet är vanligt efter alkohol, stillsamt välbefinnande efter opioider och ökad självkänsla och tankeskärpa efter centralstimulantia. Gemensamt för alla rus är lustprägeln, eufori. Dock kan drogeffekten redan från början bli den motsatta och ruset avlöses av ett olustpräglat bakrus (NE, 2020b).

Underlag för att bedöma om en vara är euforiserande eller beroendeframkallande kan enligt Regeringens proposition 1997/98:183 Kontroll av syntetiska droger m.m. sid 32, 33 ”t.ex. bestå av missbrukarnas egna skildringar av effekterna samt utfallet av djurförsök”.

Enligt Folkhälsomyndighetens bedömning ska termen "hälsofarlig vara" i narkotikastrafflagen, som först användes i narkotikaförordningen 1962, inte sammanblandas med det som avses med "hälsofarlig vara" i lagen (1999:42) om förbud om hälsofarliga varor som är av betydligt senare datum.

Folkhälsomyndigheten konstaterar bland annat i sammanhanget att det av Kungl. Maj:ts prop. nr 7 år 1968 sid 17 framgår följande: "Gemensamt för samtliga grupper av preparat som kan leda till missbruk var beroende eller behovet att fortsätta att inta medlet. De olika preparaten sammanfattades därför i begreppet beroendeframkallande medel. Beroende eller bundenhet karakteriseras av behovet att fortsätta konsumtionen av ett medel för att framkalla vissa eftersträvsvärda verkningar eller för att förhindra uppkomsten av abstinenssymptom. Dessa kan vara av psykiskt och ofta även av kroppsligt slag. Medel som kan framkalla beroende är bl. a. bedövande medel av typen opiater, sömnmedel, alkohol och lugnande medel samt stimulerande medel av typen kokain, cannabis, centralstimulantia och hallucinogener".

Vidare framgår på sid 75 att "Den grundläggande författningen på narkotikakontrollens område, narkotikaförordningen den 14 december 1962 (nr 704), upptar följande bestämmelser. I 1 § definieras de ämnen som är att beteckna som narkotika, dvs. dels läkemedel och hälsofarliga varor som omfattas av narkotikakonventionen och *dels varor* som Kungl. Maj:t förklarat att de skall anses som narkotika.

Skäl

Tillgängligt underlag, d.v.s. vetenskapliga studier (se punkt 5) och användares upplevelse (se punkt 5 och 9), ger stöd för att substansen har euforiska effekter och/eller beroendeframkallande egenskaper och hälsofarliga egenskaper.

Tillgängligt underlag visar att missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället är det sannolikt att CUMYL-5F-PINACA kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka syntetiska cannabinoider. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till substansen och dess potential för beroende och missbruk.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att N-(2-fenylpropan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazol-3-karboxamid *med kortnamn* CUMYL-5F-PINACA förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

Notifiera EU-kommissionen

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt den snabba spridningen via etablerade kanaler gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

Referenser

- Asada, A., Doi, T., Tagami, T., Takeda, A., Satsuki, Y., Kawaguchi, M., Nakamura, A. & Sawabe, Y. (2018). Cannabimimetic activities of cumyl carboxamide-type synthetic cannabinoids. *Forensic Toxicology*, 36(1), 170-177.
- Banister, S. D. & Connor, M. (2018). The Chemistry and Pharmacology of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists as New Psychoactive Substances: Origins *Handb Exp Pharmacol* (pp. 1-26). Berlin, Heidelberg.
- Darke, S., Duflou, J., Farrell, M., Peacock, A. & Lappin, J. (2019). Characteristics and circumstances of synthetic cannabinoid-related death. *Clin Toxicol (Phila)*, 1-7.
- Drogforum (2020).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2017). Synthetic cannabinoids in Europe - Update 6.6 2017. Tillgängligt från: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf_en
- EMCDDA (2020). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database). Tillgängligt från: <http://ednd.emcdda.europa.eu> (inhämtat februari 2020).
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2020:2). Tillgängligt från: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554 (inhämtat februari 2020).
- Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor (t.o.m. SFS 2020:12). Tillgängligt från: http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Lagar/Svenskforfattningssamling/Forordning-199958-om-forbud_sfs-1999-58/ (inhämtat februari 2020).
- Giftinformationscentralen (GIC) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Longworth, M., Banister, S. D., Boyd, R., Kevin, R. C., Connor, M., McGregor, I. S. & Kassiou, M. (2017). Pharmacology of Cumyl-Carboxamide Synthetic Cannabinoid New Psychoactive Substances (NPS) CUMYL-BICA, CUMYL-PICA, CUMYL-5F-PICA, CUMYL-5F-PINACA, and Their Analogues. *ACS Chem Neurosci*, 8(10), 2159-2167.
- Läkemedelsverket (2020). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Tillgängligt från: https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf
- Nationalencyklopedin (NE) (2020a). Eufori. Tillgängligt från: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lang/eufori> (inhämtat februari 2020).

- NE (2020b). Rus. Tillgängligt från:
[https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/rus-\(2\)](https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/rus-(2)) (inhämtat februari 2020).
- Nationellt forensiskt centrum (NFC) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS) (2020). Information delat inom nätverket.
- Rättsmedicinalverket (RMV) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- SciFinder (2020). Substances: Substance Identifier (login database). Tillgängligt från: <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> (inhämtat februari 2020).
- Tullverkets laboratorium (TVL) (2020). Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2020). UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database). Tillgängligt från: <https://www.unodc.org/LSS/Account/LogOn> (inhämtat februari 2020).
- Webbshop (2020).
- Welsh Emerging Drugs and Identification of Novel Substances (WEDINOS) (2020). Tillgängligt från: <http://www.wedinos.org> (inhämtat februari 2020).
- Wiley, J. L., Marusich, J. A. & Huffman, J. W. (2014). Moving around the molecule: relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids. *Life Sci*, 97(1), 55-63.
- Wouters, E., Walraed, J., Banister, S. D. & Stove, C. P. (2019). Insights into biased signaling at cannabinoid receptors: synthetic cannabinoid receptor agonists. *Biochem Pharmacol*, 169, 113623.