

Furanylfentanyl (Fu-F)

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

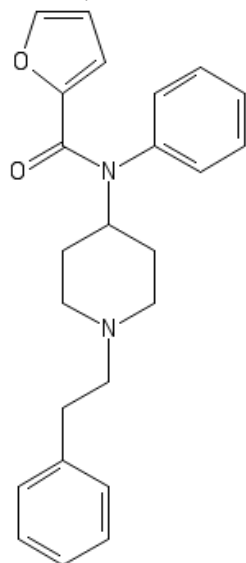
IUPAC: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]furan-2-carboxamide

CAS: 101345-66-8

Övrigt: Fu-F, furanyl-fentanyl, N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-2-furamid (EMCDDA, 2016; NFC, 2016; Scifinder, 2016; TVL, 2016)

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: C₂₄ H₂₆ N₂ O₂



Familje/Grupptillhörighet: Opioider, fentanyler

Strukturlika substanser: Fentanyl som är internationellt reglerad som narkotika. (EMCDDA, 2016; PubMed, 2016; Scifinder, 2016)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 374,48

Kokpunkt (°C): 517,2±50,0

Densitet (g/cm³): 1,164±0,06

Föreningar/blandningar: Detektion av förekomst som ljusgul vätska i sprayflaska (nasal spray), vätska, ljusbrunt pulver, pulver, tabletter, detektion av förekomst tillsammans med andra opioider som förekommer i missbrukssammanhang som inkluderar heroin, fentanyl, butyrfentanyl och U-47700 (som samtliga är narkotika reglerade i Sverige) ((DEA), 2016; Helander, Bäckberg, & Beck, 2016; NFC, 2016; Scifinder, 2016; TVL, 2016).

4. Framställning

Metoder för framställning av syntetiska opioider inklusive fentanyl derivat finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen (EMCDDA, 2016)

5. Verkningsmekanism/effekt

Substansen furanylfentanyl är en potent syntetiskt opioid analgetika som är ett furan-2-karboxamid derivat av fentanyl. Substanserna uppvisar strukturella likheter och skiljer sig genom att furanylfentanyl har en furanyl

substituent medan fentanyl har en propanamid substituent. Vidare uppvisar furanylfentanyl strukturella likheter med mirfentanil som har en N-2-pyrazinyl ring till skillnad från furanyl som har en N-fenyl ring. Den farmakologiska informationen kring substansen furanylfentanyl är till skillnad från fentanyl begränsad men furanylfentanyl förväntas ha en liknande farmakologisk profil som den för fentanyl och andra mu (μ)-opioid receptor agonister ((DEA), 2016). Indikationer på att furanylfentanyl försäljs som fentanyl har rapporterats (EMCDDA, 2016) och furanylfentanyl har associerats med ett flera intoxicationer och dödsfall samt bekräftats vara dödsorsaken vid fatala intoxicationer med substansen ((DEA), 2016; EMCDDA, 2016; GIC, 2016; RMV, 2016).

Fentanyl och dess analoger (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil and Karfentanil) används som smärtstillande och bedövande läkemedel både i human- och veterinärmedicin (EMCDDA, 2016).

Den överlägsna verkningsmekanismen för smärtlindring som fentanyl ger upphov till har medfört att det är en substans med hög potential för missbruk i likhet med andra fentanyl substanser (Mao et al., 2006) Fentanyl och dess analoger har även användningsområden som gaskrigsföring och har därigenom orsakat många dödsfall genom bl.a. andningsdepression. Effekterna av fentanyl substanser är svåra att skilja ifrån de som ses vid nasal inhalation av heroin från gatumarknaden vilket medfört att fentanyler är attraktiva substanser på narkotikamarknaden (Skulska, Kala, & Parczewski, 2005). Fentanyl är en mycket potent substans som konstaterats vara 80-100 gånger potentare än morfin och 30-50 gånger potentare än heroin (EMCDDA, 2016; UNODC, 2015). Fentanyl ger vid högre doser euforiska effekter, muskel rigiditet och andningsdepression. Fentanyl är en syntetisk opioid som verkar som en potent mu (μ)-opioid receptor agonist (Ruangyuttikarn, Law, Rollins, & Moody, 1990).

Furanylfentanyl har föreslagits utifrån tillgängliga *in vitro* och *in vivo* studier ha en liknade farmakologisk profin som den för fentanyl, morfin och andra mu (μ)-opioid receptor agonister.

Furanylfentanyl har genom *in vitro* studier konstaterats selektivt binda till mu (μ)-opioid receptorer ($K_i=0,0279\pm 0,0080$ nM) samt i likhet med morfin uppvisar mu (μ)-opioid agnostiska effekter (Administration, 2016; EMCDDA, 2016). Substansen furanylfentanyl omnämns i ett patent. Genom detta patent har rapporterats att furanylfentanyl som testades tillsammans med flera andra substanser i "mouse hot plate analgesia test" hade ett ED₅₀-värde av 0,02mg/kg (EMCDDA, 2016; Huang, Deutsche, Lalinde, Terrell, & Kudzma, 1985). ED₅₀-värdet för furanylfentanyl (0,02mg/kg) hos möss är jämförbart med det samma för fentanyl (0,016 mg/kg). Även om furanylfentanyl till skillnad från fentanyl aldrig har studerats i människan så förväntas furanylfentanyl kunna producera samma effekter som fentanyl. En analys genomfördes av 20 postmortem fall som inträffade under oktober 2015 och mars 2016 i USA där intoxication med furanylfentanyl och/eller U-47700 misstänktes. I tre av fallen detekterades furanylfentanyl tillsammans med bl.a. andra syntetiska opioider och i fem av fallen detekterades både furanylfentanyl och U-47700. Av de avlidna så hade 4 av fallen ett historiskt bruk av heroin/opioid missbruk. Koncentrationen av furanylfentanyl i dödsfallen var liknande den för andra dödsfall med fentanyl (Mohr et al., 2016). Identifikationen av furanylfentanyl i fatala överdos fall har indikerat att furanylfentanyl missbrukas för sina morfin-liknande

egenskaper. Tillgängliga data och information tyder på att den syntetiska opioiden furanylfentanyl har hög potential för missbruk ((DEA), 2016). Furanylfentanyl har föreslagits vara 50-100 gånger potentare än morfin och substansen har i september år 2016 rapporterats förekomma i över 220 fall som detekterats av NMS Labs i USA (Logan, 2016). DEA (Drug enforcement administration) har rapporterat om minst 128 konfirmerade dödsfall som associeras med furanylfentanyl i fem av delstaterna som inträffade under år 2015 och 2016 ((DEA), 2016). Vidare har rapporterats av DEA om ett ökat antal som testas positivt för furanylfentanyl (244 st. från januari till juli 2016) (EMCDDA, 2016). Rättsmedicinalverket har påvisat furanylfentanyl i 10 fatala intoxikationer som inträffat med substansen i Sverige och furanylfentanyl har ensamt bestämts vara dödsorsaken i flera fall (EMCDDA, 2016; RMV, 2016). Det har från British Columbia, Canada den 15-18 juli 2016 rapporterats om ett utbrott av överdoser med furanylfentanyl som orsakades genom rökning av kontaminerat crack kokain i British Columbia, Canada. Majoriteten av fallen kunde räddas med hjälp av naloxon (Klar SA, 2016).

6. Exponeringsätt, missbruksdos

Användare har rapporterat nasal administration av substansen furanylfentanyl som inhandlats i form av nässprayer. Substansen försäljs via internet som nasalspray (30-100mg/10mL) (Flashback, 2015, 2016). Furanylfentanyl har även bekräftats förekomma i form av en nasal spray som en sjukhuspatient hade med sig till ett sjukhus i Sverige. Vidare har ett prov köpt av ett pulver påvisats innehålla furanylfentanyl (Helander et al., 2016). Orala och insufflations doser har rapporterats vara kring ca 200-500µg (Tripsit, 2015).

7. Kombinationsmissbruk

Furanylfentanyl i kombination med andra fentanyler såsom acetylfentanyl (Reddit, 2015). Furanylfentanyl har förekommit tillsammans med 4-metoxibutyrfentanyl, pregabalin, MDPHP, 5-EAPB samt EtG/EtS (som är urinmarkörer för alkoholintag) vid två allvarliga intoxikationer som krävde sjukhusvård (Helander et al., 2016).

8. Hälsorisker

Individuella risker

Rättsmedicinalverket har rapporterat om 10 analytiskt bekräftade dödsfall med furanylfentanyl som inträffade mellan november år 2015 och december år 2016 och furanylfentanyl har ensamt bedömts vara orsaken i flera av fallen (RMV, 2016). Dödsorsaken har i fallen fastställts vara furanylfentanyl intoxikation/överdos (4 fall), överdos med narkotika (2 fall), intoxikation med droger och narkotika (2 fall) samt ej rapporterat ännu. Samtliga fall var fatala intoxikationer med män. I två av de fatala fallen var furanylfentanyl den enda substansen som det gjordes fynd av i blod. I alla de andra fallen gjordes fynd av andra substanser (som inkluderade bl.a. pregabalin (5 fall), fentanyl (2 fall), buprenorfin (2 fall)) utöver furanylfentanyl (EMCDDA, 2016; RMV, 2016). Det har även i Estland under år 2016 förekommit dödsfall med furanylfentanyl som nyligen rapporterats. Ett av fallen var ett furanylfentanyl dödsfall och ytterligare tre dödsfall var kombination av furanylfentanyl och fentanyl (EMCDDA, 2016). Giftinformationscentralen har rapporterat om 7 fall varav 5 sjukvårdsfall med substansen

furanylfentanyl. Giftinformationscentralen har rapporterat om ett fall (sjukhus) där en man administrerat furanylfentanyl genom nasal spray. Några timmar efter drogintaget är mannen vid ankomst till sjukhuset helt klar och fullt kontaktbar. Hög puls och relativt små pupiller noterades i fallet där mannen även intagit stora mängder alprazolam under tre dagar innan. Ytterligare ett fall har rapporterats med en man som intagit furanylfentanyl och hittades i hemmet medvetslös med låg andningsfrekvens men som kunde vakna efter att ha behandlats med naloxon (GIC, 2016). Potentiellt livshotande opioid intoxication har rapporterats i akutttoxiska fall som involverade acetylfentanyl, 4-metoxibutyrfentanyl och furanylfentanyl (Helander et al., 2016). Furanylfentanyl har vidare i Sverige analytiskt detekterats i serum och i urin i 2 icke-fatala allvarliga intoxicationer. Båda patienterna (22-åriga män) rapporterades ha administrerat furanylfentanyl intranasalt. I båda fallen krävdes sjukhusvård (1 respektive 2 dagar) av patienterna som fick naloxon injektion för att reversera den opioid-inducerade andningsdepressionen (EMCDDA, 2016). I ett av fallen konfirmerades furanylfentanyl (andra detekterade substanser var 5-EAPB och MDPHP samt EtG/EtS= urinmarkörer för alkoholintag) och i det andra fallet 4-metoxibutyrfentanyl tillsammans med furanylfentanyl (andra detekterade substanser var pregabalin och MDPHP samt EtG/EtS= urinmarkörer för alkoholintag) (Helander et al., 2016).

Det har från British Columbia, Canada den 15-18 juli 2016 rapporterats om ett utbrott av överdoser med furanylfentanyl som orsakades genom rökning av kontaminerat crack kokain i British Columbia, Canada. Under denna fyra dagars period var det 43 personer med misstänkt opioid överdos som fördes till sjukhus. Ett urval av prover skickades på analys och testades positivt för furanylfentanyl och kokain. Medvetlöshet inträffade hos 22 av fallen efter att ha rökt vad de antog vara crack kokain. De flesta fallen var män (36 fall, medelålder 42 år). Av fallen fick 37 personer injicerbar naloxon innan de ankom till sjukhuset, 35 av patienterna kunde skrivas ut inom några timmar, 2 patienter lämnade sjukhuset utan registrering, 6 patienter lades in på sjukhus varv 3 fördes till intensivvårdsavdelningen där en patient dog. Utbrottet resulterades sannolikt genom att en batch med crack kokain tillsattes furanylfentanyl (EMCDDA, 2016; Klar SA, 2016). Individuella risker med bruk av furanylfentanyl inkluderar fatal intoxication i likhet med annan opioid analgetika såsom fentanyl. Toxiska effekter av furanylfentanyl demonstreras av överdosfall som involverat substansen ((DEA), 2016).

Användare av furanylfentanyl har varnat för att substansen är potent och att försiktighet vid dosering rekommenderas starkt, svårigheter att vakna, blå färg på läpparna, glömska, yrsel, trögtänkheter, att furanylfentanyl är potentare än acetylfentanyl, att substansen gör att man somnar, fruktansvärd huvudvärk, klåda, att substansen är mycket potent i sprayform och att inköpta sprayer rekommenderas att spädas, att substansen är extremt potent, att substansen har kraftiga smärtstillande egenskaper, (Flashback, 2015; Tripsit, 2015) synförändringar, behov att åter dosera, kräkningar, minnesstörningar, förändrad verklighetsuppfattning (Reddit, 2015). Användare har hävdade att substansen furanylfentanyl är något mindre potent än butyrfentanyl och har något kortare verkningstid, att det är en potent opioid varför försiktighet vid dosering uppmanas (Tripsit, 2015). Det har rapporterats att användare som brukat furanylfentanyl har avlidit p.g.a. bruk

med substansen eller varit nära att dö men räddats genom hjälp av ambulanspersonal (Flashback, 2016).

Folkhälsorisker

Beslag har gjorts samt att fallbeskrivningar rapporterats från sjukvården. Information från expertnätverk och Internet visar att användning av substansen ökar. Med den spridning som finns i Sverige och några närliggande länder kan det inte bortses från att bruket av furanylfentanyl kan få konsekvenser för folkhälsan och medföra sociala problem. Folkhälsoriskerna som missbruk av heroin och opioid analgetika för med sig är väl dokumenterade och har resulterat i ett stort antal sjukvårdsvistelser och drogbehandlings ärenden samt fatala överdoser ((DEA), 2016).

9. Dokumenterad förekomst

Medicinsk och industriell förekomst

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

Rapporterad förekomst i Sverige

Uppgiftslämnare	2014	2015	2016
Nationellt forensiskt centrum (NFC)	-	9 beslag	17 beslag
Rättsmedicinalverket (RMV)	-	-	11 fall (1 urin +10 femoral blod)
Tullverkets laboratorium (TVL)	-	-	13 beslag
Giftinformationscentralen (GIC)	-	4 fall (3 sjukhus)	3 fall (2 sjukhus)

(GIC, 2016; NFC, 2016; RMV, 2016; TVL, 2016)

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt Förstörelagen 13 § lag (2011:111). Beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

EMCDDA

Beslag har förekommit under år 2016 i Sverige, Danmark, Österrike, Luxemburg, Estland, Polen, Slovenien, Cypern, under år 2015 i Sverige och Finland.

10. Tillgänglighet

Substansen kan införas, hanteras och säljas lagligt i avsaknad av klassificering. Ökad tillgänglighet och därmed ökad användning kan befaras då bruk och införsel inte är straffbart.

11. Missbruksprofil

-

12. Nuvarande kontrollstatus

Reglerad enligt Lag (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor i Sverige 2016-01-26 (EMCDDA, 2016; Regeringskansliet, 2016). Reglerad i Danmark från och med den 24 november 2016 genom en Executive Order amending the Executive Order on Euphoriant Substances. Reglerad i

Tjeckiska republiken, Estland, Finland och Litauen. Schedules of Controlled Substances Temporary Placement of Furanyl Fentanyl Into Schedule I ((DEA), 2016).

13. Konventioner

Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

14. Övrig information

-

15. Rekommendation

N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]furan-2-karboxamid rekommenderas för narkotikaförklaring:

- Tillgängligt underlag ger tillräckligt stöd för att ämnet har euforiska effekter.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra ytterligare skada rekommenderar Folkhälsomyndigheten, i samråd med berörda instanser, att N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]furan-2-karboxamid med kortnamn furanylfentanyl (Fu-F) förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

16. 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 direktiv 98/34 EG bör åberopas.

17. Referenser

- (DEA), D. E. A. (2016). *Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Furanyl Fentanyl Into Schedule I*. Federal Register Retrieved from <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-09-27/pdf/2016-23183.pdf>.
- Administration, D. E. (2016). *Furanyl Fentanyl Background Information and Evaluation of 'Three Factor Analysis' (Factors 4, 5 and 6) for Temporary Scheduling*.
- EMCDDA. (2016). European database on new drugs. Retrieved 2014, from <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>
- Flashback. (2015). Furanylfentanyl. Retrieved from <https://www.flashback.org/p54665427>
- Flashback. (2016). Furanylfentanyl Retrieved from <https://www.flashback.org/t2561834p46>
- GIC. (2016). Giftinformationscentralen
- Helander, A., Bäckberg, M., & Beck, O. (2016). Intoxications involving the fentanyl analogs acetylfentanyl, 4-methoxybutyrfentanyl and furanylfentanyl: results from the Swedish STRIDA project. *Clinical Toxicology*, 54(4), 324-332.
- Huang, B. S., Deutsche, K. H., Lalinde, N. L., Terrell, R. C., & Kudzma, L. V. (1985). EP160422A1.
- Klar SA, B. E., Gibson E, et al. . (2016). Furanyl-Fentanyl Overdose Events Caused by Smoking Contaminated Crack Cocaine — British Columbia, Canada, July 15–18, 2016.

Logan, N. L. D. B. (2016). NMS Labs Announces Toxicological Confirmation of Hundreds of Deaths Involving Novel Designer Opioids in the United States. Retrieved from <http://www.businesswire.com/news/home/20160914005894/en/>

Mao, C.-L., Zientek, K. D., Colahan, P. T., Kuo, M.-Y., Liu, C.-H., Lee, K.-M., & Chou, C.-C. (2006). Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for fentanyl and applications of fentanyl antibody-coated nanoparticles for sample preparation. *J Pharm Biomed Anal*, 41(4), 1332-1341. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2006.03.009>

Mohr, A. L., Friscia, M., Papsun, D., Kacinko, S. L., Buzby, D., & Logan, B. K. (2016). Analysis of Novel Synthetic Opioids U-47700, U-50488 and Furanyl Fentanyl by LC-MS/MS in Postmortem Casework. *J Anal Toxicol*.

NFC. (2016). Nationellt forensiskt centrum

PubMed. (2016). PubMed Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Reddit. (2015). Furanylfentanyl. Retrieved from <https://www.reddit.com/user/Furanylfentanyl?sort=hot>

Regeringskansliet. (2016). *Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor*. Retrieved from http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-199958-om-forbud-mot-vissa_sfs-1999-58.

RMV. (2016). Rättsmedicinalverket

Ruangyuttikarn, W., Law, M. Y., Rollins, D. E., & Moody, D. E. (1990). Detection of fentanyl and its analogs by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Anal Toxicol*, 14(3), 160-164.

Scifinder. (2016). Scifinder. Retrieved 2014, from <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder>

Skulska, A., Kala, M., & Parczewski, A. (2005). Fentanyl and its analogues in clinical and forensic toxicology. *Przegl Lek*, 62(6), 581-584.

Tripsit. (2015). Furanylfentanyl. Retrieved from <http://tripbot.tripsit.me/factsheet/Furanylfentanyl>

TVL. (2016). Tullverket.

UNODC. (2015). April 2015 – United States of America: DEA issues nationwide alert on fentanyl as threat to health and public safety Retrieved from <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/62499db1-e8c9-4515-a28c-50bbcbff658b>