

Tiafentanil

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

- Ämnet

INN benämning: Ej tillämplig

IUPAC namn: metyl-4-[fenyl(metoxiacetyl)amino]-1-[2-(2-thienyl)etyl]piperidin-4-karboxylat Andra kemiska namn: 4-Piperidinecarboxylic acid, 4-((2-methoxyacetyl)phenylamino)-1-(2-(2-thienyl)ethyl)-, methyl ester

Andra namn: A-3080, A3080 är andra namn på tiafentaniloxalat

CAS nr: 101345-60-2 (tiafentanil), 101365-73-5 (tiafentaniloxalat)

- Läkemedelsberedningar

Namn: Inget läkemedel finns godkänt i Sverige, men det finns ett godkänt veterinärläkemedel, Thianil, i Sydafrika som vid ett tillfälle har beviljats licens i Sverige, för mer information se avsnitt 6b nedan.

Styrkor: Tiafentaniloxalat 10 mg/ml, injektionsvätska.

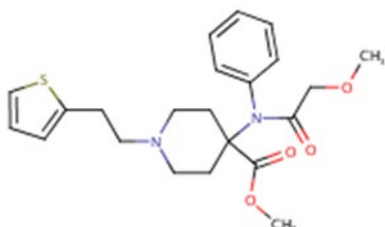
ATC-kod: QN02A, Opioider

2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel: $C_{22}H_{28}N_2O_4S$ (tiafentanil), $C_{24}H_{30}N_2O_8S$ (tiafentaniloxalat)

Stereoisomerer: Inga funna

Kemisk struktur:



(Tiafentanil, NIH, TOXNET)

Grupptillhörighet: Opioidagonist

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Tiafentaniloxalat: vitt kristallint pulver

Molekylvikt (g/mol): 416.5 (tiafentanil), 506.6 (tiafentaniloxalat)

Löslighet: Ingen information kan hittas

Smältpunkt (°C): Tiafentaniloxalat: 190–192 °C

Kokpunkt (°C): Ingen information kan hittas

Densitet (g/cm³): Ingen information kan hittas

4. Framställning

Ingen information kan hittas.

5. Verkningsmekanismer, effekter

Allmänt

Tiafentanil är ett syntetiskt fentanylderivat som används inom veterinärmedicin för att immobilisera större icke livsmedelsproducerande sällsynta djurarter, såsom t.ex. buffel, älg och elefant. Har även använts som anestetikum (bedövningsmedel) vid giraffkastning (Borokowski et al., 2009). Tiafentanil är en potent μ -opioidreceptor agonist som strukturellt liknar fentanyl (svensk narkotikaförteckning II, 1961 års allmänna narkotikakonvention I), sufentanil (svensk narkotikaförteckning II, 1961 års allmänna narkotikakonvention I), karfentanil (svensk narkotikaförteckning II) och tiofentanyl (svensk narkotikaförteckning II, 1961 års allmänna narkotikakonvention I+IV). Tiafentanil beskrivs vara något mindre potent än karfentanil (Stanley et al., 1988, studie på illrar), och karfentanil beskrivs vara 100 gånger potentare än fentanyl och 10000 gånger potentare än morfin (Federal Register, augusti 2016, DEA, Department of Justice, USA, se referenslista nedan).

Klinik

I nuläget finns inga uppgifter angående exponering och effekter av tiafentanil i människa, och således har missbrukspotentialen hos tiafentanil inte utretts. Det har heller inte gjorts några studier av beroendepotential i några traditionella djurmodeller för att förutsäga beroendepotentialen i människa.

Preklinik

I en studie på illrar undersöktes effekten av flera högpotenta opioider med avseende på att framkalla anestesi och immobilisering samt letal effekt efter intramuskulär administrering (Stanley et al., 1988). ED₅₀ för tiafentanil (A-3080) för att framkalla anestesi samt immobilisering var 2,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respektive 1,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ och LD₅₀ var 51 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Som jämförelse var ED₅₀ för karfentanil för att framkalla anestesi samt immobilisering 2,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ respektive 0,81 $\mu\text{g}/\text{kg}$ och LD₅₀ var 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Författarna sammanfattade att tiafentanil är ett säkrare alternativ än karfentanil vid immobilisering. Resultaten indikerar också att potensen av tiafentanil är av samma storleksordning som potensen av karfentanil.

I en jämförande studie mellan tiafentanil (A-3080, 15 mg) och karfentanil (2 eller 4 mg) i hjort framkallades immobilisering 0,7 till 2,2 minuter snabbare med tiafentanil jämfört med karfentanil. Dessutom återgick djuren 0,9 till 1,4 minuter snabbare till stående position igen efter tiafentanilbehandlingen jämfört med efter karfentanilbehandlingen (McJames et al., 1993).

Resultaten tyder på en snabbare immobilisering samt återhämtningstid av tiafentanyl jämfört med karfentanil. Kortare duration och snabbare immobilisering (bla. i hjort) av tiafentanil jämfört med karfentanil beskrivs även av Cooper et al, 2005. Fördelarna vid immobilisering med tiafentanyl jämfört med karfentanil är förutom en snabbare immobilisering även att den kortare durationen minskar risken för så kallad renarkotisering, d.v.s. att djuret efter återställande återigen får substans effekter.

Meyer et al., 2008 undersökte termal-, kardiorespiratorisk- och kortisoleffekt efter immobilisering av antilop med följande kombination av substanser: etorfin+azaperone, etorfin +medetomidin, tiafentanil+azaperon, tiafentanil+medetomidin. Etorfin är narkotikaförklarad (svensk förteckning II, 1961 års allmänna narkotikakonvention I+IV) och är precis som tiafentanil en opioid agonist. Jämfört med etorfinkombinationerna gav tiafentanilkombinationerna upphov till de snabbaste tiderna till viloläge och ökningen av kortisol var omvänt relaterad till vilolägestiden. Alla kombinationerna orsakade en likartad ökning av kroppstemperatur men tiafentanilkombinationerna hade kortare durationstid. Inga kardiorespiratoriska skillnader observerades.

I en djurmodell för smärta, "mouse hot plate test", visade sig ED₅₀ för tiafentanil vara 0,7 µg/kg, vilket visar på en smärtstillande effekt av tiafentanil (Huang et al., 1986), precis som för andra µ-opioidreceptor agonister.

Immobiliseringsstudier har visat att effekterna av tiafentanil, precis som av karfentanil, helt upphävs av µ-opioidreceptor antagonisten naltrexon (Miller et al., 1996; Citino et al., 2001; Citino et al., 2002; Cooper et al., 2005; Grobler et al., 2001; Meyer et al., 2008; Smith et al., 2006; Wolfe et al., 2004).

Sammanfattningsvis indikerar ovanstående djurstudier att tiafentanil uppvisar liknande effekter som andra potenta narkotikaförklarade µ-opioidreceptor agonister såsom karfentanil och etorfin.

Anekdotiska uppgifter

Inga så kallade tripprapporter kan hittas på internetfora där ruseffekter diskuteras.

6. Dokumenterad förekomst

i) Naturlig förekomst

Ingen känd

j) Medicinsk användning

Tiafentanil är idag endast godkänd som läkemedel i Sydafrika, för immobilisering av större icke livsmedelsproducerande sällsynta djurarter, såsom t.ex. buffel, älg och elefant. Substansen har utvecklats av Wildlife Pharmaceuticals under "Minor use and minor species animal health act of 2004, MUMS act (FDA)", som tagits fram för att möjliggöra utvecklingen av nya veterinära läkemedel för sällsynta arter samt för sällsynta sjukdomar. I USA har tiafentanil i juni 2016 inkluderats av FDA/HHS till "Index of legally marketed unapproved new animal drugs for minor species", d.v.s. substansen finns nu även på den amerikanska marknaden även om den inte är godkänd av FDA. Produkten heter Thianil, och innehåller tiafentaniloxalat 10 mg/ml, injektionsvätska. I produktinformationen till Thianil anges särskilda försiktighetsåtgärder vid hantering av produkten för att undvika exponering av misstag. Förutom att endast hanteras av personer med lämplig utbildning rekommenderas att man alltid är två personer och bär handskar och skyddsglasögon. Dessutom anges tydligt att produkten aldrig ska användas utan omedelbar tillgång till en tillräcklig mängd antidot, naltrexon.

Licens har beviljats för produkten Thianil vid ett tillfälle i Sverige, 2015-12-08, för att användas vid immobilisering av älg.

k) Vetenskaplig användning
Används för att immobilisera vilda/stora djur vid till exempel fältstudier.

l) Förekomst av missbruk
Okänt. Dock har missbruksfall samt dödsfall rapporterats för liknande potenta narkotikaförklarade opioida substanser såsom fentanyl och karfentanil.

7. Exponeringssätt, doser

d) Exponeringssätt vid missbruk
Okänt (missbruk finns ej rapporterat)

e) Missbruksdos
Okänt

f) Terapeutisk dos
Dosering beroende på djurets storlek, t ex 15 mg för immobilisering av elefant. Substansen används inte inom humanmedicin.

8. Kombinationsmissbruk

Okänt

9. Tillgänglighet för missbruk

Inga uppgifter kan hittas rörande missbruk eller illegal handel med tiafentanil.

10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

d) Individuella risker
Det finns inga data rörande exponering av tiafentanil i människa, men på djur har tiafentanil uppvisat effekter motsvarande andra potenta μ -opioideceptor agonister, med risk för andningsdepression och död.

e) Folkhälso- och sociala risker
Okänt i dagsläget, men med tanke på strukturlikheten mellan tiafentanil och substanser som sufentanil, fentanil, karfentanil och tiofentanyl, samt att tiafentanil på djur uppvisat effekter motsvarande andra potenta narkotikaförklarade μ -opioideceptoragonister är det rimligt att anta att tiafentanil skulle utgöra samma risker för folkhälsan som dessa, såsom missbruk, beroende och dödsfall.

11. Nuvarande kontrollstatus

Ämnet finns inte upptaget i FN:s narkotikakonvention från 1961 eller psykotropkonventionen från 1971.

Tiafentanil är upptagen i Sydafrikas "Scheduling of medicines" under förteckning 6 för substanser med medelhög till hög missbrukspotential eller beroendutveckling som kräver utökad bevakning och kontroll.

Tiafentanil upptogs i augusti 2016 i förteckning II i "Controlled substances act" i USA.

12. Övrig information

13. Rekommendation

Tiafentanil rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Baserat på likheter i struktur och effekt med andra potenta redan narkotikaförklarade μ -opioidreceptor agonister har tiafentanil med största sannolikhet euforiska effekter/ruseffekter jämförbara med dessa.
- Tiafentanil finns på marknaden i Sydafrika och sedan juni 2016 även i USA och substansen är narkotikaförklarad i dessa länder.
- Tiafentanil utgör tillsammans med narkotikaförklarade karfentanil de mest högpotenta fentanylanalogerna, vilket gör att risken för överdos och dödsfall är stor. För karfentanil har under 2017 beslag och missbruksfall rapporterats i flera nordiska länder och under samma år även dödsfall i Sverige och Norge. Konsekvenserna vid missbruk av tiafentanil kan antas bli stora, både ur ett individuellt perspektiv för missbrukaren samt ur ett folkhälsoperspektiv.

14. Notifiera EU kommissionen

Tiafentanil har likheter både i struktur och effekt med andra redan narkotikaförklarade opioida substanser som har missbrukats och orsakat dödsfall. Ur ett folkhälsoperspektiv, för att förebygga missbruk och dödsfall även av tiafentanil, återopas snabbspåret enligt direktiv 98/34 EG.

15. Referenser

Borkowski R, Citino S, Bush M, Wollenman P, Irvine B. Surgical castration of subadult giraffe (*Giraffa camelopardalis*). *J Zoo Wildl Med.* 2009, 40:786–90.

Cooper DV, Grobler D, Bush M, Jessup D, Lance W. *Journal of the South African Veterinary Association* Volume: 76 Issue 1 (2005).

Citino SB, Bush M, Grobler D, Lance W. Anaesthesia of roan antelope (*Hippotragus equinus*) with a combination of A3080, medetomidine and ketamine. *J S Afr Vet Assoc.* 2001, 72:29–32.

Citino SB, Bush M, Grobler D, Lance W. Anesthesia of boma-captured Lichtenstein's hartebeest (*Sigmoceros lichtensteinii*) with a combination of thiafentanil, medetomidine, and ketamine. *J Wildl Dis.* 2002, 38:457-62.

Federal Register, 2016 Aug 26;81(166):58834-40. Schedules of Controlled Substances: Placement of Thiafentanil Into Schedule II. Interim final rule with request for comments. Drug Enforcement Administration, Department of Justice, USA.

Grobler D, Bush M, Jessup D, Lance W. Anaesthesia of gemsbok (*Oryx gazella*) with a combination of A3080, medetomidine and ketamine. *J S Afr Vet Assoc.* 2001, 72:81–3.

Huang BS, Rerrel RC, Deusche KH, Kudzma LV, Lalinde NL. N-aryl-N-(4-peperidiny)amides and pharmaceutical compositions and method employing such compounds. 1986, U.S. Patent number 4, 584,303.
Referens i "Basis for the recommendation to place thiafentanil and its salts in schedule II of the controlled substances act." Dept. Health and human services, U.S. November 2011.

Läkemedelsverkets föreskrifter om förteckningar över narkotika (LVFS 2011:10).

Medicines and related substances act, 1965 (act 101 of 1965); Department of health, South Africa

Meyer LC, Hetem RS, Fick LG, Matthee A, Mitchell D, Fuller A. Thermal, cardiorespiratory and cortisol responses of impala (*Aepyceros melampus*) to chemical immobilisation with 4 different drug combinations. *J S Afr Vet Assoc.* 2008, 79:121–9.

McJames SW, Smith IL, Stanley TH. Elk immobilization with potent opioids: A3080 vs. carfentanil. *Proc Am Assoc Zoo Vet,* 1993, 418–9.

Miller MW, Wild MA, Lance WR. Efficacy and safety of naltrexone hydrochloride for antagonizing carfentanil citrate immobilization in captive Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*). *J Wildl Dis.* 1996, 32:234–9.

Produktinformation Thianil FDA, USA

PubChem, NIH,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13653617#section=Top> (juni 2017).

Rättsmedicinalverket, mejlkorrespondens med Maria Wikström (Rättskemiska laboratorieenheten).

Scheduling of medicines, June 2014, Medicines Control Council (MCC), South Africa

SciFinder 2017,
<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>, senaste åtkomst 16 maj 2017.

SVT Nyheter, Tullen i Finland varnar för extremt farliga karfentanil, 2017-07-18, <https://www.svt.se/nyheter/utiset/tullen-i-finland-varnar-for-det-extremt-farliga-karfentanil>

Smith KM, Powell DM, James SB, Calle PP, Moore RP, Zurawka HS, Goscilo S, Raphael BL. Anesthesia of male axis deer (*Axis axis*): evaluation of thiafentanil, medetomidine, and ketamine versus medetomidine and ketamine. *J Zoo Wildl Med.* 2006, 37:513–7.

Stanley TH, Port DJ, Pace N, Kimble M, McJames S. Chemical immobilization using new high potency opioids and other drugs and drug

combinations with high therapeutic indices. Chemical Research Development & Engineering Center. U.S. Army Ammunition Munitions Chemical Command. 1988.

TOXNET, <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/101345-60-2> (juni 2017).

Wolfe LL, Lance WR, Miller MW. Immobilization of mule deer with thiafentanil (A-3080) or thiafentanil plus xylazine. J Wildl Dis. 2004; 40:282–7.