

Tiletamin

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

Ämnet

INN benämning: tiletamin, tiletaminhydroklorid

IUPAC namn: 2-(etylamino)-2-(tiofen-2-yl)cyklohexan-1-on

Andra kemiska namn: 2-etylamino-2-(2-tienyl)cyklohexanon

Andra namn: CI-634 (tiletaminhydroklorid).

CAS nr: 14176-49-9 (tiletamin); 14176-50-2 (tiletaminhydroklorid)
(Martindale, Merck Index)

Läkemedelsberedningar

Namn: Zoletil® vet., Zoletil forte® vet. och Telazol®

(zolazepamhydroklorid och racemat av tiletaminhydroklorid 1:1).

Anestetikum för intravenöst och intramuskulärt bruk till hund och katt.

Styrkor: Zoletil® vet. innehåller motsvarande 125 mg zolazepam och 125

mg tiletamin vilket ger 25 mg/ml av vardera substansen (fri bas) efter

spädning med 5 ml injektionsvätska. Zoletil forte® vet. och Telazol®

innehåller motsvarande 250 mg zolazepam och 250 mg tiletamin vilket ger

50 mg/ml av vardera substansen (fri bas) efter spädning med 5 ml

injektionsvätska.

ATC-kod: QN01AX99. Obs! Gäller kombinationen tiletamin/zolazepam
för veterinärt bruk.

(SPC, Zoletil® vet., SPC, Zoletil forte® vet.)

2. Summaformel, Kemisk struktur

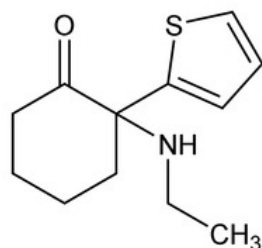
Summaformel: C₁₂H₁₇NOS

Stereoisomerer:

R-2-(etylamino)-2-(tiofen-2-yl)cyklohexan-1-on

S-2-(etylamino)-2-(tiofen-2-yl)cyklohexan-1-on

Kemisk struktur



Grupptillhörighet: arylcyklohexylaminer

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: vitt till svagt gult pulver (tiletaminhydroklorid)

Molekylvikt (g/mol): 223,3 g/mol (tiletamin), 259,8 g/mol

(tiletaminhydroklorid)

Löslighet: Lösligt i metanol och vatten, olösligt i eter (tiletaminhydroklorid)

Smältpunkt (°C): 196-197°C (tiletaminhydroklorid)

Kokpunkt (°C): Okänd

Densitet (g/cm³): Okänd

4. Framställning

Tiletamin syntetiseras vanligtvis med 2-tienylcyclopentylketon som utgångsmaterial och i syntesen används ett antal narkotikaprekursorer kategori 3 (toluen, aceton, saltsyra) (Läkemedelsverkets diarium). Alternativa syntesvägar finns beskrivna i patent EP 1029858A1. Det finns ingen känd illegal framställning av tiletamin i Sverige enligt Polisen. Det finns ingen känd illegal narkotikatillverkning där tiletamin används som prekursor.

5. Verkningsmekanismer, effekter

Allmänt

Tiletamin är en NMDA-receptorantagonist och ingår i veterinärläkemedel för anestesi i kombination med bensodiazepinen zolazepam. Tiletamin har strukturlikhet med ketamin och beskrivs i den vetenskapliga litteraturen som ett minst lika potent dissociativt anestesimedel som ketamin.

Kliniska studier

Inga kända kliniska humanstudier eller känd medicinsk användning på människa.

Fallrapporter

Under våren 2016 har tre personer i Spanien fått vård efter intag av ett gult pulver som sålts som ketamin. Vid analys visade det sig vara tiletamin blandat med taurin. Sammantaget har tiletamin identifierats i fyra prover som sålts som ketamin i Spanien under våren 2016 (EMCDDA, 2016).

I den vetenskapliga litteraturen finns fem fallrapporter där kombinationen zolazepam/tiletamin självadministrerats av människa.

Fall 1: Publicerad 1999, USA. Manlig veterinär, 45 år, hittades död i hemmet med två tomma vialer Telazol bredvid kroppen. Inga synliga injektionsmärken. Obduktionen visade på zolazepam, tiletamin och ketamin i blod, urin och lever. Två fulla vialer har troligen inte administrerats vid samma tillfälle. Det var känt att mannen missbrukade ketamin. Dödsorsaken bedömdes som blandintoxikation orsakad av zolazepam, tiletamin och ketamin (Cording et al, 1999).

Vävnadshalter post mortem	Ketamin	Zolazepam	Tiletamin
Blod	1,71 µg/ml	295 ng/ml	37 ng/ml
Urin	1,33 µg/ml	682 ng/ml	381 ng/ml
Lever	15,5 µg/g	196 ng/g	-

Fall 2: Publicerad 2000, Korea. Man, 22 år, hittades död i hemmet med 28 synliga injektionsmärken på höger arm. Obduktionen visade på zolazepam och tiletamin i blod, urin, mjälte och i vävnaden vid injektionsstället. Inga andra substanser kunde detekteras i blodet. Dödsorsaken bedömdes som blandintoxikation orsakad av zolazepam och tiletamin (Chung et al, 2000).

Vävnadshalter post mortem	Zolazepam	Tiletamin
Blod	3,3 mg/l	0,85 mg/l

Tiletamin-metaboliten 2-(ethylamino)-2-(2-thionyl)cyclohexanol

Urin	Påvisad, ej kvantifierad	Påvisad, ej kvantifierad	Påvisad, ej kvantifierad
Mjälte	3,5 mg/kg	0,92 mg/kg	-
Injektionsstället		23,3 mg/kg	25,1 mg/kg -

Fall 3: Publicerad 2001, USA (endast abstract tillgängligt). Kvinna, 30 år, anställd på en djurpark hittades medvetslös på jobbet med ett injektionsmärke på höger arm och vialer märkta diazepam och Telazol bredvid sig. Hon behandlades bl a med aktivt kol. På akuten vaknade hon strax efter ankomst. Patienten angav att hon nyligen förskrivits diazepam mot ångest. Hennes urinprov var positivt för bensodiazepiner och cannabinoider vid drogscreening. Patienten medgav då att hon missbrukat Telazol en tid och lades in på avgiftningsklinik (Quail et al, 2001).

Fall 4: Publicerades 2002, USA (endast abstract tillgängligt). En 16-årig pojke inkom till akuten efter att ha intagit okänd mängd Telazol peroralt. Han var förvirrad och psykotisk (Redmond and Herman, 2002).

Fall 5: Publicerad 2009, Taiwan. Manlig veterinär, 35 år, inkom till akuten med ryckiga, ofrivilliga rörelser i armar och ben. Han angav att han sniffat heroin intermittent och börjat administrera Zoletil två veckor tidigare i syfte att minska användningen av heroin. De ofrivilliga rörelserna hade gradvis uppträtt och förvärrats under perioden. Drogscreening var positiv för bensodiazepiner men negativ för ketamin, heroin och amfetamin. Han lades in, slutade med Telazol och behandlades med klonazepam 4 mg/dag. Han blev gradvis bättre under de kommande två veckorna men besvärades fortfarande av tremor 4 månader senare (Lee et al, 2009).

Pre-kliniska studier

Tiletamin har studerats med avseende på självadministrering, "conditioned place preference" och drogdiskriminering. Tiletamin (1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg och 5 mg/kg) gav upphov till signifikant högre "conditioned place preference" jämfört med salin i både drog-naiva och Zoletil®-förbehandlade råttor. Under ett 10-dagarsprogram inkluderande fixed ratio 1, 2 och 3 självadministrerades tiletamin av både drog-naiva och Zoletil®-förbehandlade råttor. Hos förbehandlade råttor var graden av självadministrering jämförbar med ketamin. Författarna drar slutsatsen att tiletamin är både "rewarding" och "reinforcing" samt att effekterna är jämförbara med ketamin (de la Pena et al, 2012). I en uppföljande studie visade författarna att förbehandling med diazepam eller ketamin medförde ökad "place preference" för Zoletil, medan förbehandling med salin, zolazepam eller tiletamin inte hade den effekten. Förbehandling med ketamin eller tiletamin gav upphov till ökad självadministrering av Zoletil, medan förbehandling med salin, zolazepam eller diazepam inte hade den effekten (de la Pena et al, 2013). I en drogdiskrimineringsstudie där råttor tränats att ge olika respons beroende på om de administrerats 3,2 mg/kg fencyklidin (PCP) eller salin, testades på samma sätt för andra NMDA-antagonister. Både tiletamin och ketamin gav upphov till samma grad av respons som PCP vilket tolkas som att dessa ämnen har effekter som är jämförbara med PCPs (Browne and Welch, 1985).

Tiletamins farmakokinetik har studerats i flera arter men humanstudier saknas i litteraturen. Halveringstider på 30 minuter till 3,5 timmar har

rapporterats beroende på species. Tiletamin metaboliseras huvudsakligen till 2-(etylamino)-2-(2-tienyl)cyklohexanol, 2-amino-2-(2-tienyl)cyklohexanol och 2-amino-2-(2-tienyl)cyklohexanon (Lin et al, 1993; Kumar et al, 2014).

Letal dos för Zoletil® vet är 100 mg/kg i.m. för hund och katt enligt produktresuméen (SPC, Zoletil® vet).

In vitro-studier

När tiletamin inkuberades in vitro med humana levermikrosomer metaboliserades ämnet huvudsakligen till desetyl-tiletamin (2-amino-2-(2-tienyl)cyklohexanon) (Kumar et al, 2014).

Anekdotiska rapporter och rekreationsanvändning

De finns få användarrapporter på nätet gällande tiletamin och i de flesta fall har substansen administrerats i kombination med zolazepam. I ett fall från 2001 rapporteras effekter som påstås härröra från enbart tiletamin (15 mg intramuskulärt). Ämnet beskrivs som ca fyra gånger så dospotent som ketamin. Den psykedeliska effekten beskrivs som likvärdig men utan hallucinationer och avtändningen upplevdes som längre och värre (Erowid.org, 2001). På Drugs-forum.com finns en tråd från 2010 där trip-rapporter efterfrågas då tillgången på ketamin och PCP var begränsad. I de rapporter som finns tillgängliga går åsikterna isär om värdet av Zoletil som rekreationsdrog. En person som beskriver sig som beroende blev relegerad från skolan och lades in på rehab efter tre månaders daglig användning (Drugs-forum.com, 2010). Enligt uppgifter på nätet har Zoletil sålts som ketamin på svarta marknaden i Storbritannien under 2000-talet eller som substitut för ketamin under namnet "Doggy K". Under våren 2016 har tiletamin sålts som ketamin i Spanien som nämnts ovan.

På Flashback finns några användarrapporter under perioden 2006-2008 gällande kombinationen tiletamin och zolazepam. Effekten beskrivs som likvärdig med eller starkare än ketamins (Flashback.org, 2008). 2013 efterfrågas den igen men det leder inte till någon respons.

6. Dokumenterad förekomst

Naturlig förekomst

Ingen känd.

Medicinsk användning

Används veterinärt som anestesimedel för framför allt katter och hundar och för att immobilisera vilda och/eller stora djur i t ex djurparker.

Anestesimedlet Zoletil ® vet, som innehåller tiletamin och zolazepam, har varit godkänd i Frankrike sedan mer än tio år tillbaka och har i Sverige förskrivits på licens. 2015 beviljade Läkemedelsverket 190 licensansökningar gällande Zoletil ® vet.

Vetenskaplig användning

Används som anestesimedel för försöksdjur och för att immobilisera vilda och/eller stora djur vid t ex fältstudier.

Förekomst av missbruk

Det finns inga kända fall av förgiftning i Sverige enligt Giftinformationscentralen. Nationellt forensiskt centrum, Tullverket och Rättsmedicinalverket har inga ärenden gällande tiletamin att rapportera. Det finns inget känt missbruk av tiletamin i Sverige idag men tre fall av förgiftning har rapporterats från ett sjukhus i Spanien och substansen har identifierats vid fyra olika tillfällen under våren 2016. Substansen såldes som ketamin vid samtliga tillfällen men identifierades som tiletamin efter kemisk analys (EMCDDA, 2016).

7. Exponeringssätt, doser

Exponeringssätt vid missbruk

Injektion intramuskulärt och intravenöst. Även uppgifter om nasal och peroral administrering (då i kombination med zolazepam).

Missbruksdos

En rapport om 15 mg rent tiletamin intramuskulärt vid ett tillfälle. De prover som analyserats under 2016 i Spanien har alla varit 15 mg men 32-87% av pulvret har bestått av taurin. Pulvret har sålts som ketamin.

Terapeutisk dos

Dosering (Zoletil® vet.)	Hund	Katt		
i.m. (mg/kg)	i.v. (mg/kg)	i.m. (mg/kg)	i.v. (mg/kg)	
Undersökning	7-10	5	10	5
Kortvarig anestesi, mindre kirurgiskt ingrepp			10-15	7,5
10	5			
Större kirurgiskt ingrepp	15-25	10	15	7,5

8. Kombinationsmissbruk

I de få fall där missbruk rapporterats i litteraturen har tiletamin missbrukats i kombination med zolazepam och ibland även andra droger (Cording et al, 1999; Chung et al, 2000; Quail et al, 2001; Redmond and Herman, 2002; Lee et al, 2009).

9. Tillgänglighet för missbruk

I de fall som rapporterats i litteraturen och de flesta användarrapporter som finns på internet har ämnet stulits hos veterinär eller i djurpark och har troligen i de flesta fall varit i kombination med zolazepam. Telazol finns tillgängligt på hemsidor riktade till svenska konsumenter för ca en US dollar per vial plus frakt (Anonymous Pharm). Källan till de prover som analyserats i Spanien under 2016 är okänd men det har konstaterats analytiskt att de innehåller tiletamin men inte zolazepam.

10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

Individuella risker

Riskerna med rekreativ användning av tiletamin är liknande dem för den i Sverige narkotikaförklarade substansen ketamin (t ex sedering, anestesi och psykedeliska effekter såsom hallucinationer, känsla av att lämna kroppen, perceptionsstörningar).

Tre personer har vårdats i Spanien under våren 2016 efter intag av tiletamin på en fest. Följande symtom har rapporterats i de spanska fallen: kraftiga ruseffekter, känsla av att vara hög, paranoia, svimningar och sömnstörningar. Effekten beskrivs som långvarig.

Två fall av dödlig överdos finns rapporterade i litteraturen. Båda fallen var blandintoxikationer där tiletamin bedömdes som bidragande dödsorsak (Cording et al, 1999; Chung et al, 2000).

Tre fall av missbruk finns rapporterade i litteraturen men samtliga är i kombination med zolazepam och i två fall även andra narkotikaförklarade ämnen. Tiletamins relativa bidrag är oklart (Quail et al, 2001; Redmond and Herman, 2002; Lee et al, 2009).

Enligt användarberättelser på internet beskrivs tiletamin som mer potent än ketamin med längre och värre avtändning. Tiletamin beskrivs av rekreativ användare ha psykedeliska effekter i likhet med ketamin men utan hallucinationer (Erowid.org, 2010). Det beror sannolikt på att tiletamin administrerats tillsammans med bensodiazepinen zolazepam som motverkar den psykedeliska effekten av tiletamin. Samma fenomen har beskrivits för ketamin i kombination med bensodiazepiner (Bergman, 1999).

Folkhälso- och sociala risker

Okänt i nuläget.

11. Nuvarande kontrollstatus

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

Ämnet förekommer i godkända veterinärläkemedel i ett flertal länder, då i kombination med tiletamin. Följande länder har kontaktats angående kontrollstatus:

- Norge. Produkten Zoetil är placerad i receptgrupp B pga ämnens missbrukspotential.
- Danmark. Ej narkotika.
- Holland. Ej narkotika.
- Belgien. Ej narkotika.
- Italien. Ej narkotika.
- Frankrike. Tiletamin är kontrollerad som narkotika men injektionsberedningar är undantagna.
- Schweiz. Ej narkotika.
- USA. Kombinationen zolazepam/tiletamin är narkotika sedan 1987 i Schedule III.
- Nya Zeeland. Ej narkotika.
- Australien. Ej narkotika.
- Sydkorea. Produkten Zoetil är kontrollerad som narkotika sedan december 2014 enligt en vetenskaplig publikation (Kim et al, 2016). Sydkoreanska myndigheten har kontaktats för att bekräfta uppgiften men de har inte svarat.

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

Tiletamin rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Ämnet har euforiserande effekter jämförbara med ketamin.
- Ämnet självadministreras och leder till "place preference" i djurstudier vilket tyder på att ämnet kan vara beroendeframkallande och ha missbrukspotential.
- Ämnet har varit bidragande dödsorsak vid två rapporterade fall i litteraturen.
- Fall av missbruk har rapporterats från Spanien under våren 2016. Fall av beroende och missbruk har rapporterats i vetenskapliga litteraturen och på internet av rekreativ användare.

14. Notifiera EU kommissionen

Tiletamin ingår i ett veterinärläkemedel som kommer frisläppas på svenska marknaden inom kort. För att förebygga missbruk av ämnet åberopas snabbspåret enligt direktiv 98/34 EG.

15. Referenser

Bergman, SA (1999). Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 1999;46:10-20.

Browne, RG; Welch, WM (1982). Stereoselective antagonism of phencyclidine's discriminative properties by adenosine receptor agonists. *Science*, 217:1157-1159.

Chung, H; Choi, H.; Kim, E; Jin, W; Lee, H; Yoo, Y (2000). A fatality due to injection of tiletamine and zolazepam. *Journal of Analytical Toxicology*, 24:305-308.

Cording, CJ; DeLuca, R; Camporese, T; Spratt, E (1999). A fatality related to the veterinary anesthetic telazol. *Journal of Analytical Toxicology*, 23:552-555

de la Pena, JBI; Yoon, SY; de la Pena, IC; Lee, HL; de la Pena, JI; Cheong, JH (2012). Pre-exposure to related substances induced place preference and self-administration of the NMDA receptor antagonist-benzodiazepine combination, zoletil. *Behavioural Pharmacology*, 24:20-28.

de la Pena; Lee, HL; de la Pena, IC; Woo, TC; Yoon, SY; Lee, HL; Han, JS; Lee, JI; Cho, YJ; Shin, CY; Cheong, JH (2013). Rewarding and reinforcing effects of the NMDA receptor antagonist-benzodiazepine combination zoletil®: Difference between acute and repeated exposure. *Behavioural Brain Research*, 233:434-442.

Drugs-forum.com, 17 april 2010. <https://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=125922>, senaste åtkomst 10 februari 2016, kl. 13:40.

EMCDDA (2016). Tiletamine. Reporting form on new psychoactive drug. *Erowid.org*, 2 november 2001.

<https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=10352>, senaste åtkomst 10 februari 2016, kl 13:23.

Flashback.org, 20 maj 2008. <https://www.flashback.org/sok/tiletamin?sp=1>, senaste åtkomst 10 februari 2016, kl 14:07.

Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket. Mejlkorrespondens med Jenny Westerberg.

Kim, J; Yum, H; Jang, M; Shin, H; Yang, W; Baek, S; Suh, JH; Lee, S; Han, SB (2016). A comprehensive and sensitive method for hair analysis in drug-facilitated crimes and incorporation of zolazepam and tiletamine into hair

after a single exposure. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408:251-263.

Kumar, A; Mann, HJ; Rimmel, RP; Beilman, GJ; Kaila, N (2014). Pharmacokinetic study in pigs and in vitro metabolic characterization in pig- and human-liver microsomes reveal marked differences in disposition and metabolism of tiletamine and zolazepam (Telazol). *Xenobiotica*, 44(4):379-390.

Lapin, YA; Sanchez, IH (2000). Process for the production of cyclopentyl-2-thienyl ketone. European patent application EP 1029858A1. Bulletin 2000/34, 2000-08-23.

Lee, CC; Lin, YY; Hsu, CW; Chu, SJ; Tsai, SH (2009). Movement disorder caused by abuse of veterinary anesthesia containing tiletamine. *American Journal of Emergency Medicine*, 27:1022e5-1022e6.

Lin, HC; Thurmon, JC; Bneson, GJ; Tranquilli, WJ (1993). Telazol – a review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 16(4):383-418.

Läkemedelsverkets diarium, dnr 5.4.1-2014-060703 och 5.4.1-2014-060704.

Martindale – The complete drug reference, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2015.

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/02E25A/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F46ED7/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=13344-s&contentSetId=30&title=Tiletamine+Hydrochloride&servicesTitle=Tiletamine+Hydrochloride, senaste åtkomst 11 februari 2016, kl 10:01.

Merck Index Online, Royal Society of Chemistry 2013.

<https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/m10862/tiletamine?q=authorize>, senaste åtkomst 11 februari 2016, kl 10:03.

Nationellt forensiskt centrum. Mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg.

Quail, MT; Weimersheimer, P; Woolf, AD; Magnani, B (2001). Abuse of telazol: an animal tranquilizer. *Journal of Toxicology*, 39(4):399-402.

Redmond, AH and Herman, MI (2002). Ingestion of Telazol®, a veterinary anaesthetic, by a 16 year-old male. *Critical Intensive care*, 13(2-3):139-142.

Rättsmedicinalverket. Mejlkorrespondens med Maria Wikström.

SPC, Zoletil vet, Legemiddelverket Norge, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07871.pdf, senaste åtkomst 28 januari 2016, kl. 17:31.

SPC, Zoletil forte vet, Legemiddelverket Norge, http://slv.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-07872.pdf, senaste åtkomst 28 januari 2016, kl. 17:35.

Tullverket. Mejlkorrespondens med Lars Hansson och Jenny Åberg (Tullverkets laboratorium).