



Socialdepartementet

Kommerskollegium

Box 6803

113 86 Stockholm

Uppdrag åt Kommerskollegium att anmäla förslag till förordning om ändring i förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika till Europeiska kommissionen enligt direktiv (EU) 2015/1535

4 bilagor

Beslut

Regeringskansliet uppdrar åt Kommerskollegium att till Europeiska kommissionen anmäla bilagda förslag till förordning om ändring i förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika och därvid åberopa brådskande skäl.

Bakgrund

Förslag till tekniska föreskrifter ska enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 av den 9 september 2015 om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster anmälas till kommissionen.

Med stöd av bifogade klassificeringsdokument föreslår Läkemedelsverket att substanserna 3-hydroxifenazepam, nifoxipam och tiletamin förs upp på bilagan till förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika och därmed kommer att klassificeras som narkotika enligt narkotikastrafflagen (1968:64) och lagen (1992:860) om kontroll av narkotika.

Risker för människors liv och hälsa och den allmänna säkerheten medför att förordningsändringarna bör utarbetas på mycket kort tid och Läkemedelsverket rekommenderar att brådskande skäl enligt direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

Föreskriftens innehåll

Substanserna tiletamin, nifoxipam och 3-hydroxifenazepam, förs upp på bilagan till förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika och

kommer därmed att klassificeras som narkotika enligt narkotikastrafflagen (1968:64) och lagen (1992:860) om kontroll av narkotika.

En klassificering får bl.a. till följd att dessa substanser inte får importeras eller innehas utan särskilt tillstånd av Läkemedelsverket.

Observera att enbart dessa kantstreckade substanser i förordningsutkastet är tillägg till den befintliga förordningen. Övriga substanser är sedan tidigare upptagna i förordningen.

Föreskriftens syfte

Syftet med klassificeringen är att med hänsyn till fara för människors hälsa begränsa användningen av de i förordningen tillagda substanserna.

Åberopande av brådskande skäl

Sverige åberopar brådskande skäl enligt artikel 6.7 i direktiv (EU) 2015/1535.

Skäl som gör att åtgärden är brådskande

Tiletamin är en NMDA-receptorantagonist och ingår i veterinärläkemedel för anestesi. Tiletamin är kemiskt strukturlik det redan narkotikaförklarade ämnet ketamin. Tiletamin regleras som narkotika i Norge, Frankrike och USA. Fall av tiletaminmissbruk finns rapporterade i litteraturen och i två av fallen har ämnet bedömts som bidragande dödsorsak vid blandintoxikationer. I djurmodeller för beroende och missbruk har tiletamin visats vara jämförbar med ketamin. Tiletamin beskrivs av rekreativ användare på svenska och utländska internetfora som mer dospotent än ketamin och med jämförbara effekter. Tiletamin har sålts som ketamin på svarta marknaden i Spanien så sent som våren 2016.

Nifoxipam är kemiskt strukturlik redan narkotikaförklarade bensodiazepiner såsom flunitrazepam. Nifoxipam har ingen känd medicinsk användning. Första förekomst i Sverige rapporterades av Nationellt forensiskt centrum 2014. Ärendeutvecklingen hos Nationellt forensiskt centrum och Tullverket gällande nifoxipam indikerar att missbruket i Sverige ökat stadigt sedan dess. Nifoxipam regleras som narkotika i Danmark och Finland sedan februari respektive april 2016. Nifoxipam finns lättillgängligt via svenska och utländska nätshoppar. På diskussionsfora på internet beskrivs ämnet som sederande, muskelavslappande och ångestdämpande vilket stämmer överens med kända effekter av redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.


3-hydroxifenazepam är en aktiv metabolit till fenazepam och är kemiskt strukturlik redan narkotikaförklarade bensodiazepiner såsom fenazepam och lorazepam. 3-hydroxifenazepam har ingen känd medicinsk användning. Tullverket, Nationellt forensiskt centrum, Giftinformationscentralen och Rättmedicinalverket har rapporterat förekomst i Sverige

sedan 2015. Antalet ärenden hos framför allt Nationellt forensiskt centrum och Tullverket indikerar att missbruket i Sverige är utbrett. 3-hydroxifenazepam finns lättillgängligt via svenska och utländska nätshoppar. På diskussionsfora på internet rapporteras ruseffekter, ångestdämpning och muskelavslappning efter bruk av ämnet. Dessa effekter stämmer överens med kända effekter av redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.

Risker för människors liv och hälsa och den allmänna säkerheten medför att förordningsändringarna gällande de substanser som ska klassificeras som narkotika bör utarbetas på mycket kort tid.

På Regeringskansliets vägnar

Helena Rosén
t.f. rättschef

 LÄKEMEDELSVERKET MEDICAL PRODUCTS AGENCY KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	Dnr: 3.1-2016-003269 Förslag överlämnat: 2016-07-07
---	--

AVSER

Tiletamin
med kemiskt namn
2-(etylamino)-2-(tiofen-2-yl)cyklohexan-1-on

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

a) 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)

b) 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

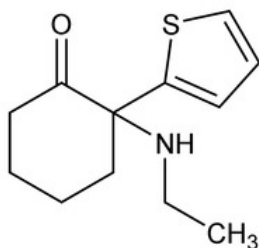
Summaformel: C₁₂H₁₇NOS

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-tienylcyklopentylketon 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 strukturell likhet 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 <i>post mortem</i>	Zolazepam	Tiletamin	Ketamin
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 <i>post mortem</i>	Zolazepam	Tiletamin	Tiletamin-metaboliten 2-(ethylamino)-2-(2-thionyl)cyclohexanol
Blod	3,3 mg/l	0,85 mg/l	-
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 rekreativ användning

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 rekreativ drog. 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

a) Naturlig förekomst

Ingen känd.

b) 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.

c) Vetenskaplig användning

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

d) 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

a) Exponeringssätt vid missbruk

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

b) 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.

c) 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

a) 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).

b) Folkhälso- och sociala risker
Okänt i nuläget.

C) 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 Zoletil 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 Zoletil 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.

D) Övrig information

E) 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 rekreativansvändare.

F) 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.

G) 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, IJI; 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; Baeck, 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).

 LÄKEMEDELSVERKET MEDICAL PRODUCTS AGENCY KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	Dnr: 3.1-2015-044051 Förslag överlämnat: 2016-07-07
---	--

AVSER

5-(2-fluorofenyl)-3-hydroxi-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-bensodiazepin-2-on
med kortnamn
nifoxipam och 3-hydroxidesmetylfunitrazepam

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

a) Ämnet

INN benämning: Ej tillämplig

IUPAC namn: 5-(2-fluorofenyl)-3-hydroxi-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-bensodiazepin-2-on

Andra kemiska namn: 3-hydroxidesmetylfunitrazepam

Andra namn: nifoxipam

CAS nr: 74723-10-7

(SciFinder, 2016)

b) Läkemedelsberedningar

Namn: Ingen känd

Styrkor: Ej tillämplig

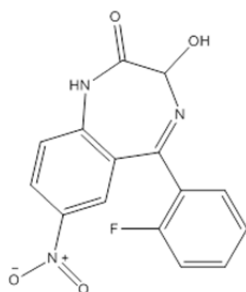
ATC-kod: Ej tillämplig

2. Summaformel, Kemisk struktur

Summaformel: $C_{15}H_{10}FN_3O_4$

Stereoisomerer: Det finns inga stereoisomerer

Kemisk struktur:



(SciFinder, 2016)

Grupptillhörighet: bensodiazepiner

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: fast
Molekylvikt (g/mol): 315.26 g/mol
Löslighet: Okänd
Smältpunkt (°C): Okänd
Kokpunkt (°C): Okänd
Densitet (g/cm³): Okänd
(SciFinder, 2016)

4. Framställning

Det finns ingen känd illegal framställning av nifoxipam i Sverige enligt Nationellt forensiskt centrum. Möjlig syntesväg beskrivs i en europeisk patentansökan från 1985, se EP0158267A2 (Posselt, Wagener, & Gruber, 1985). Det finns ingen känd illegal narkotikatillverkning där nifoxipam används som prekursor.

5. Verkningsmekanismer, effekter

Nifoxipam är en bensodiazepin och har marknadsförts på svarta marknaden som en aktiv metabolit till den internationellt narkotikaförklarade substansen flunitrazepam. Bensodiazepiner verkar genom positiv allosterisk modulering av GABA_A-receptorn vilket kan leda till hypnotiska, sedativa, anxiolytiska, muskelrelaxerande och antikonvulsiva effekter.

Strukturlikhet föreligger mellan nifoxipam och flunitrazepam samt ett antal av flunitrazepams kända metaboliter. Studier som bekräftar att ämnet är en farmakologiskt aktiv metabolit till flunitrazepam har dock varit svåra att hitta i den vetenskapliga litteraturen. I produktresuméerna för idag godkända flunitrazepaminnehållande läkemedel uppges 7-aminoflunitrazepam och N-desmetylflunitrazepam vara de huvudsakliga metaboliterna (Mylan AB, 2015). Flunitrazepam genomgår demetylering, hydroxylering och reduktion *in vivo* (Kilicarslan, Haining, E, Busto, Tyndale, & Sellers, 2001) (Forsman, Nyström, Berglund, Ahlner, & Kronstrand, 2009) (Jourdil, Bessard, Vincent, Eysseric, & Bessard, 2003). Det kan därför inte uteslutas att även nifoxipam (3-hydroxidesmetylflunitrazepam) är en möjlig metabolit till flunitrazepam.

Ämnet nämns som möjlig metabolit till flunitrazepam i två publikationer där olika detektionsmetoder för flunitrazepam och dess metaboliter i urin har jämförts. Nifoxipam låg dock under detektionsgränsen i urin och studerades därför inte vidare i nämnda publikationer (Salomone, o.a., 1997) (ElSohly, Feng, Salamone, & Wu, 1997). I ett patent från 1985 beskrivs ämnet som en obetydande metabolit till flunitrazepam med utmärkt farmakologisk aktivitet. Djurstudierna som ligger till grund för patentet visar på lägre akut toxicitet och lägre grad av sederande med kortare duration jämfört med flunitrazepam (Posselt, Wagener, & Gruber, 1985). Utöver detta har inga uppgifter om nifoxipams effekter hittats i litteraturen.

Anekdotiska rapporter om nifoxipams effekter finns tillgängliga via både svenska och utländska internetfora. Där beskrivs den som sederande, muskelavslappande och ångestdämpande av de användare som fått effekt. Flera användare bedömer den som verkningslös men det verkar också ha cirkulerat olika batcher på marknaden av olika styrkor och kvalitet. Första svenska användarberättelserna är från april 2014 (Flashback.org, 2014) (Bluelight.org, 2014).

6. Dokumenterad förekomst

a) Naturlig förekomst

Ingen känd.

b) Medicinsk användning

Ingen känd. EMCDDA angav 2015 att ämnet är en aktiv metabolit till flunitrazepam men denna uppgift har inte kunnat bekräftas (EMCDDA, 2015).

c) Vetenskaplig användning

Ingen känd. Analytisk referens av nifoxipam finns tillgängligt kommersiellt hos företaget Chiron AS i Norge (i metanollösning och pulverform 424 EUR/10 mg).

d) Förekomst av missbruk

Giftinformationscentralen redovisar 8 fall under 2014 och 2015. Av dessa är 5 från sjukhus, 1 från ambulans och 2 från allmänheten. Alla sjukhusfallen var blandintoxikationer med andra bensodiazepiner och/eller centralstimulantia. I ett fall rapporterar patienten ett intag av 700 tabletter á 0,5 mg tillsammans med centralstimulantia. Patienten var slö men vaken vid ankomst till sjukhus (Giftinformationscentralen, LäkeMedelsverket. Mejlkorrespondens med Jenny Westerbergh.).

Nationellt forensiskt centrum hade 2 ärenden 2014, 48 ärenden 2015 och 22 ärenden första kvartalet 2016 (totalt 72 st). Tabletterna är vita, beige, beigemelerade, grå eller ljusbruna. Första förekomst var april 2014 (Nationellt forensiskt centrum. Mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg.).

Tullverket hade år 2015 totalt 47 ärenden med sammanlagt 8938 st tabletter och under 2016 t.o.m. maj månad totalt 4 ärenden med sammanlagt 7208 st tabletter där 1 ärende står för 5015 st tabletter (Tullverket. Korrespondens med Jenny Åberg och Eva Mitlid, Tullverkets laboratorium.).

Rättsmedicinalverket har inga fall av nifoxipam att rapportera men påpekar att den kan falla mellan stolarna eftersom substansen inte ingår i deras standardmetoder. Referenssubstans finns på myndigheten (Rättsmedicinalverket. Mejlkorrespondens med Maria Wikström.).

7. Exponeringssätt, doser

a) Exponeringssätt vid missbruk

Peroralt, intranasalt.

b) Missbruksdos

5-15 mg är vanligaste doseringsintervallet för att uppnå avslappning, sederig, ångestdämpning och inducera sömn enligt användarrapporter på Flashback. Rapporter om mycket högre intag (50-100 mg) förekommer men utan att eftertraktade effekter eller bieffekter tilltar (Flashback.org, 2014).

c) Terapeutisk dos

Ej tillämplig

8. Kombinationsmissbruk

Att nifoxipam ingår i blandmissbruk bekräftas av både användarrapporter på Flashback och fall hos Giftinformationscentralen. Ämnet kombineras huvudsakligen med andra bensodiazepiner och/eller centralstimulantia men även cannabis och opioider.

9. Tillgänglighet för missbruk

Nifoxipam finns till försäljning via svenska webbsidor (t ex Asklepios, Chemical services). Förekommer framför allt som 2 mg tabletter i 10/25/50/100-pack. 10 st tabletter á 2 mg kostar i dagsläget ca 100 kr.

10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

a) Individuella risker

Risker vid rekreationsanvändning av nifoxipam är framför allt den sederande och hypnotiska effekten.

b) Folkhälso- och sociala risker

Okänt i nuläget.

11. Nuvarande kontrollstatus

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

Nifoxipam är reglerad som narkotika i Danmark sedan februari 2016 (Sundhedsstyrelsen, Danmark. Mejlkorrespondens med Kari Grasaasen.) och i Finland sedan april 2016 (EU-kommissionen, 2016).

12. Övrig information

13. Rekommendation

Nifoxipam rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Ämnet har euforiserande effekter likt redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Av Tullverkets och Polisens omhändertagande av substansen kan utläsas att ämnet missbrukas i stor omfattning.
- Ämnet missbrukas även i angränsande länder och kontrolleras som narkotika i Danmark och Finland sedan 2016.

14. Notifiera EU kommissionen

Nifoxipam finns till försäljning på svenska hemsidor och både Tullverket och Polismyndigheten rapporterar många ärenden gällande nifoxipam varför snabbspåret enligt direktiv 98/34 EG åberopas.

15. Referenser

Bluelight.org. (den 20 april 2014). Hämtat från Bluelight:

[http://www.bluelight.org/vb/threads/720084-Nifoxipam-1mg\)-First-Time-Melting-sedative-warmth](http://www.bluelight.org/vb/threads/720084-Nifoxipam-1mg)-First-Time-Melting-sedative-warmth) den 6 april 2016

ElSohly, M., Feng, S., Salamone, S., & Wu, R. (1997). A Sensitive GC-MS Procedure for the Analysis of Flunitrazepam and its Metabolites in Urine. *Journal of Analytical Toxicology*, 21, 335-40.


EMCDDA. (2015). *Nifoxipam*. Reporting form on new psychoactive drug.

EU-kommissionen. (2016). <http://ec.europa.eu>. Hämtat från <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/en/index.cfm/search/?trisaaction=search.detail&year=2016&num=80&mLang=SV> den 13 maj 2016

Flashback.org. (den 3 april 2014). Hämtat från Flashback:

<https://www.flashback.org/t2350294> den 6 april 2016

- Forsman, M., Nyström, I. R., Berglund, L., Ahlner, J., & Kronstrand, R. (2009). Urinary detection times and excretion patterns of flunitrazepam and its metabolites after a single oral dose. *Journal of Analytical Toxicology*, 33, ss. 491-501.
- Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket. Mejlkorrespondens med Jenny Westerbergh. (u.d.).
- Jourdil, N., Bessard, J., Vincent, F., Eysseric, H., & Bessard, G. (2003). Automated solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry for the determination of flunitrazepam and its metabolites in human urine and plasma samples. *Journal of Chromatography B*, 788, ss. 207-219.
- Kilicarslan, T., Haining, R. L., E, R. A., Busto, U., Tyndale, R. F., & Sellers, E. M. (2001). Flunitrazepam metabolism by Cytochrome P450s 2C19 and 3A4. *Drug Metabolism and Disposition*, 29(4), ss. 460-465.
- Mylan AB. (2015). *Flunitrazepam Mylan tablet SmPC*.
- Nationellt forensiskt centrum. Mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg. (u.d.).
- Posselt, K., Wagener, H., & Gruber, K. (1985). *Arzneimittel, enthaltend 5-(2-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-7-nitro- oder 5-(2-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und Verfahren zur deren Herstellung*. Deutschland: Europäisches Patentamt.
- Rättsmedicinalverket. Mejlkorrespondens med Maria Wikström. (u.d.).
- Salomone, S., Honasoge, S., Brenner, C., McNally, J., Passarelli, J., Goc-Szkutnicka, K., o.a. (1997). Flunitrazepam Excretion Pattern using the Abuscreen OnTrack and OnLine Immunoassays: Comparison with GC-MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 21, 341-46.
- SciFinder. (2016). *Scifinder.cas.org*. Hämtat från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf> den 13 maj 2016
- Sundhedsstyrelsen, Danmark. Mejlkorrespondens med Kari Grasaasen. (u.d.).
- Tateishi, M., Shiozaki, S., Koitabashi, C., Iida, Y., & Suzuki, S. (1980). Tissue distribution of ¹⁴C-radioactivity after a single oral and intravenous administration. *Oyo Yakuri*, 19(2), 201-15.
- Tullverket. Korrespondens med Jenny Åberg och Eva Mitlid, Tullverkets laboratorium. (u.d.).
- Vree, T., & Hekster, Y. V. (1981). Pharmacokinetic criteria for the selection of a benzodiazepine derivative. *Tijdschrift voor Geneesmiddelenonderzoek*, 6(6), 1085-96.

 LÄKEMEDELSVERKET MEDICAL PRODUCTS AGENCY KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	Dnr: 3.1-2016-005194 Förslag överlämnat: 2016-07-07
---	--

AVSER

7-bromo-3-hydroxi-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
med kortnamn
3-hydroxifenazepam

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

a) Ämnet

INN benämning: Ej tillämplig

IUPAC namn: 7-bromo-3-hydroxi-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Andra kemiska namn:

7-bromo-5-(2-klorofenyl)-3-hydroxi-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

7-bromo-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Andra namn: 3-hydroxyphenazepam, 3-HOP, HPNZ, 3-oxifyenazepam

CAS nr: 70030-11-4

b) Läkemedelsberedningar

Namn: Ingen känd

Styrkor: Ej tillämplig

ATC-kod: Ej tillämplig

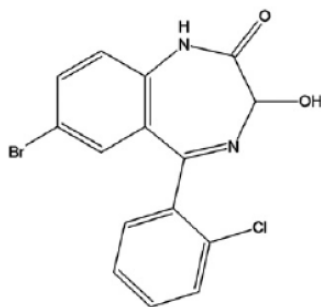
(EMCDDA, 2016) (SciFinder, 2016)

2. Summaformel, Kemisk struktur

Summaformel: $C_{15}H_{10}BrClN_2O_2$

Stereoisomerer: Det finns inga stereoisomerer

Kemisk struktur:



(SciFinder, 2016)

Grupptillhörighet: bensodiazepiner

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: vitt pulver
Molekylvikt (g/mol): 365,61
Löslighet: Okänd
Smältpunkt (°C): Okänd
Kokpunkt (°C): Okänd
Densitet (g/cm³): Okänd
(EMCDDA, 2016) (SciFinder, 2016)

4. Framställning

Metoder för framställning av 3-hydroxifenazepam saknas i den engelskspråkiga vetenskapliga litteraturen men beskrivs enligt uppgift i (Golovenko et al 1999). Det finns ingen känd illegal framställning av 3-hydroxifenazepam i Sverige enligt Polisen. Det finns heller inga uppgifter om att 3-hydroxifenazepam skulle användas som prekursor vid illegal tillverkning av narkotika. I (Pavlovskii et al 2015) beskrivs dock hur bl a 3-hydroxifenazepam kan användas som utgångsmaterial i syntesen av 3-arylamino-benzodiazepiner med analgetisk effekt.

5. Verkningsmekanismer, effekter

3-hydroxifenazepam är kemiskt strukturlik redan narkotikaförklarade benzodiazepiner såsom fenazepam och lorazepam. Benzodiazepiner verkar genom positiv allosterisk modulering av GABAA-receptorn vilket kan leda till hypnotiska, sedativa, anxiolytiska, muskelrelaxerande och antikonvulsiva effekter.

3-hydroxifenazepam har påvisats som en metabolit till benzodiazepinen fenazepam i hund, katt, mus, rått och människa (Zherdev et al 1982). Efter administrering av fenazepam kan metaboliten 3-hydroxifenazepam detekteras i urin hos människa men sällan i blod, vilket den gör i flera djurarter (Zherdev et al 1982)(Kriiku et al 2012)(Maskell et al 2012)(Crichton et al 2015). Moderssubstanten fenazepam utvecklades i Sovjetunionen under 1970-talet och den mesta tillgängliga litteraturen om ämnet och dess metaboliter, inklusive 3-hydroxifenazepam, är på ryska och ukrainska. Fenazepam narkotikaförklarades i Sverige 2008, förteckning IV (Läkemedelsverkets diarium)(SFS 2008:743)(LVFS 2008:10) och kommer att inkluderas i förteckning IV i FN:s psykotropkonvention från 1971 i november 2016 (UN, CND Decision 59/7).

Farmakokinetiska och -dynamiska data för 3-hydroxifenazepam är svåra att hitta i den engelskspråkiga litteraturen. I en *in vitro*-studie har 3-hydroxifenazepam visats påverka GABAA-receptorrespons (EC₅₀ 10,3 nM) i jämförbar grad med de redan narkotikaförklarade benzodiazepinerna fenazepam och diazepam (EC₅₀ 6,1 nM respektive 13,5 nM) (Kopanitsa et al 2001)(WHO, 2015). I mus har fenazepam och 3-hydroxifenazepam visats passera blod-hjärnbarriären efter intraperitoneal, intravenös och transdermal administrering samt häva farmakologiskt inducerade toniska/kloniska kramper (Golovenko et al 2002)(Golovenko och Larionov, 2014).

Effekter av 3-hydroxifenazepam som rapporteras av rekreationsanvändare på Flashback är ångestdämpning, muskelavslappning, rus och insomning (Flashback.org).

6. Dokumenterad förekomst

a) Naturlig förekomst
Ingen känd

b) Medicinsk användning

3-hydroxifenazepam finns inte i godkända läkemedel, vare sig i Sverige eller i andra länder. Fenazepam finns i sju olika läkemedel i elva länder, dock inte i Sverige (WHO, 2015). Godkända indikationer för läkemedel med fenazepam är epilepsi, ångest och sömnstörningar.

c) Vetenskaplig användning

Det förekommer publikationer där 3-hydroxifenazepam studerats med avseende på farmakokinetiska och -dynamiska egenskaper. Merparten är *in vitro*-studier och på publikationsspråken ryska eller ukrainska. 3-hydroxifenazepam används också som markör för intag av modersubstansen fenazepam inom forensisk vetenskap (Crichton et al 2015)(Kriiku et al 2012).

d) Förekomst av missbruk

Nationellt forensiskt centrum rapporterar 22 ärenden under 2015 (första förekomst 2015-12-02) och 60 ärenden under första kvartalet under 2016.

Giftinformationscentralen rapporterar följande fyra fall:

- Ett fall med en man som tagit upp till 250 tabletter 2 mg. Medvetandepåverkad.
- Ett fall med en man som tagit 10 tabletter av okänd styrka. Förvirrad och yr.
- Ett fall med en man som tagit 10 tabletter 2 mg tillsammans med alkohol. Medvetandepåverkad och hög puls.
- Ett fall med en man som tagit ämnet tillsammans med fentanyl.
- Ett fall med en man som tagit en okänd mängd av ämnet tillsammans med en fentanylanalog.

Rättsmedicinalverket rapporterar fyra obduktionsärenden där ämnet påvisats i blod. Även andra droger detekterades i dessa fall. Under 2016 har 3-hydroxifenazepam detekterats i ca 90 urinprover. Även om fenazepam inte har påvisats i dessa ärenden kan det inte uteslutas att förekomsten av 3-hydroxifenazepam i en del av dessa fall härrör från ett intag av fenazepam. Det finns även ett fall av misstanke om drograttfylleri där 3-hydroxifenazepam påvisats i blod.

Tullverket har haft ett ärende 2016 med 49,9 g 3-hydroxifenazepam.

7. Exponeringssätt, doser

a) Exponeringssätt vid missbruk

Peroralt intag.

b) Missbruksdos

2-15 mg för ångestdämpning, muskelavslappning, ruseffekter och insomning enligt användarrapporter på Flashback (Flashback.org). Intag av över 100 mg har rapporterats (Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket).

c) Terapeutisk dos

Ej tillämplig

8. Kombinationsmissbruk

Giftinformationscentralen rapporterar tre fall där ämnet kombinerats med alkohol, fentanyl respektive en fentanylanalog (Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket).

9. Tillgänglighet för missbruk

3-hydroxifenazepam säljs på svenska nätshoppar i tablettform. Pris: 1-8 kr/mg.

10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

a) Individuella risker

Giftinformationscentralen har haft flera fall med 3-hydroxifenazepam och där symtom som medvetandepåverkan, förvirring, yrsel och hög puls noterats (Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket).

b) Folkhälso- och sociala risker

Okänt i nuläget.

11. Nuvarande kontrollstatus

3-hydroxifenazepam finns inte upptaget i FN:s narkotikakonvention från 1961 eller psykotropkonventionen från 1971.

12. Övrig information

13. Rekommendation

7-bromo-3-hydroxi-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on med kortnamn 3-hydroxifenazepam rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Ämnet har euforiserande effekter jämförbara med redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Ämnet har kemisk strukturellighet med redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Missbruk rapporteras av Giftinformationscentralen och på diskussionsfora på internet.
- Nationellt forensiskt centrum har haft ett ökande antal ärenden gällande ämnet sedan 2015 och Tullverket har gjort fynd av ämnet under 2016.

14. Notifiera EU-kommissionen

Polisens ärendeutveckling och Tullverkets fynd gällande 3-hydroxifenazepam indikerar att missbruket av ämnet ökar i Sverige varför snabbspåret enligt direktiv 98/34 EG åberopas.

15. Referenser

Crichton, ML; Shenton, CF; Drummond, G; Beer, LJ; Seetohul, LN; Maskell, PD (2015). Analysis of phenazepam and 3-hydroxyphenazepam in post-mortem fluids and tissues. Drug Test. Analysis 7:926-936.

EMCDDA, 2016. 3-hydroxyphenazepam. Reporting form on new psychoactive drug.

Flashback.org. <https://www.flashback.org/t2628685>. Senaste åtkomst 2016-06-03.

Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket. mejlkorrespondens med Jenny Westerbergh.

Golovenko, NY; Zinkovskii, VG; Yakubovskaya, LN (1999). Synthesis of radioactive isotope-labeled derivatives of 1,4-benzodiazepine and determination of the structure of their metabolites. Ukr Khim Zh 9:34-44.

Golovenko, NY; Larinov, VB; Kravchenko, IA; Ovcharenko, NV; Aleksandrova, AI (2002). Biokinetics of transdermal 3-hydroxyphenazepam. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 3:254-256.

Golovenko, NY; Larinov, VB (2014). Pharmacodynamical and neuroreceptor analysis of the permeability of the blood-brain barrier for derivatives of 1,4-benzodiazepine. Neurophysiology, 46(3):199-205.

Kriiku, P; Wilhelm, L; Rintatalo, J; Hurme, J; Kramer, J; Ojanperä, I (2012). Phenazepam abuse in Finland: Findings from apprehended drivers, post-mortem cases and police confiscations. Forensic Science International 220:111-117.

Kopanitsa, MV; Zhuk, OV; Zinovskiy, VG; Krishtal, OA (2001). Modulation of GABAA receptor-mediated currents by phenazepam and its metabolites. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 354(1):1-8. Refererad i WHO (2015). Phenazepam Pre-review Report. Report on WHO Questionnaire for Review of Psychoactive Substances for the 37th meeting of the Expert Committee on Drug Dependence (ECDD). Agenda item 5.8. Hämtat från http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf Senaste åtkomst 2016-06-03, kl 12.34.

LVFS 2008:10 Föreskrifter om ändring i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1997:12) om förteckningar över narkotika

Läkemedelsverkets diarium 369:2008/59126

Maskell, PD; De Paoli, G; Seetohul, LN; Pounder, DJ (2012). Phenazepam: the drug that came in from the cold. Journal of Forensic and Legal Medicine, 19:122-125.

Nationellt forensiskt centrum. Mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg.

Pavlovskii, VI; Ushakov, IY; Kabanova, TA; Khalimova, EI; Kravtsov, VK; Andronati, SA (2015). Synthesis and analgesic activity of 3-arylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones. Pharmaceutical Chemistry Journal 49(9):592-597.

Rättsmedicinalverket. Mejlkorrespondens med Maria Wikström.

SciFinder 2016, <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>, senaste åtkomst 18 mars 2016 kl 15:16

SFS 2008:743 Förordning om ändring i förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika

Tullverket. Mejlkorrespondens med Jenny Åberg, Tullverkets laboratorium.

United Nations, Commission on Narcotic Drugs, 59th session 18 march 2016. Decision 59/7. Återfinns i Läkemedelsverket diarium, dnr 4.1.2-2016-043594.

WHO (2015). Phenazepam Pre-review Report. Report on WHO Questionnaire for Review of Psychoactive Substances for the 37th meeting of the Expert Committee on Drug Dependence (ECDD). Agenda item 5.8. Hämtat från http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf Senaste åtkomst 2016-06-03, kl 12.34.

Zherdev, VP; Caccia, S; Garattini, S; Ekonomov, AL (1982). Species differences in phenazepam kinetics and metabolism. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 7(3):191-196.



Svensk författningssamling

Förordning om ändring i förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika;

SFS

Utkom från trycket

utfärdad den 28 juli 2016.

Regeringen föreskriver¹ att bilaga 1 till förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika² ska ha följande lydelse.

Denna förordning träder i kraft den 6 september 2016.

På regeringens vägnar

GABRIEL WIKSTRÖM

Lars Hedengran
(Socialdepartementet)

¹ Se Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 av den 9 september 2015 om ett informationsförfarande beträffande tekniska föreskrifter och beträffande föreskrifter för informationssamhällets tjänster.

² Förordningen omtryckt 1993:784.

Förteckning över substanser som ska anses som narkotika enligt narkotikastrafflagen

Centralstimulerande medel

etylamfetamin (2-etylamino-1-fenylpropan)
 fenetyllin
 [1-fenyl-1-piperidyl-(2)-metyl]acetat
 1-fenyl-2-butylamin
 N-hydroxiamfetamin
 propylhexedrin
 4-metyltioamfetamin (4-MTA)
 modafinil
 4-metoxi-N-metylamfetamin (PMMA, 4-MMA)
 2,5-dimetoxi-4-etyltiofenetylamin (2C-T-2)
 2,5-dimetoxi-4-(n)-propyltiofenetylamin (2C-T-7)
 4-jodo-2,5-dimetoxifenetylamin (2C-I)
 2,4,5-trimetoxiamfetamin (TMA-2)
 4-metylmekatinon (mefedron)
 4-fluoramfetamin
 1-(4-metoxifenyl)-2-(metylamino)propan-1-on (metedron)
 1-(1,3-bensodioxol-5-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-on (MDPV)
 1-(1,3-bensodioxol-5-yl)-2-(metylamino)butan-1-on (butylon)
 1-bensylpiperazin (N-bensylpiperazin)
 2-metylamino-1-(3,4-metylendioxifenyl)propan-1-on (metylon)
 1-(naftalen-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-on (nafyron)
 2-etylamin-1-fenylpropan-1-on (N-etylkatonin)
 1-(2-fluorfenyl)-2-(metylamino)propan-1-on
 1-(3-fluorfenyl)-2-(metylamino)propan-1-on
 1-(4-fluorfenyl)-2-(metylamino)propan-1-on (flefedron)
 2-bensylhydrilpiperidin (desoxipipradol)
 metyl(E)-2-[(2S,3S,12bS)-3-etyl-8-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahydroindol[2,3-a]quinolizin-2-yl]-3-metoxiprop-2-enoat (mitragynin)
 (8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-4-flourbensoat (pFBT)
 2-etylamin-1-(4-metylfenyl)-1-propanon (4-MEC)
 2-metylamino-1-fenylbutan-1-on (bufedron)
 etyl-2-fenyl-2-(piperidin-2-yl)acetat (etylfenidat)
 1-(4-metylfenyl)propan-2-amin (4-MA)
 1-fenyl-2-(1-pyrrolidinyll)-1-propanon (α -PPP)
 1-fenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-pentan-1-on (α -PVP)
 1-fenyl-2-(metylamino)-pentan-1-on (pentedron)
 (2S)-2,6-diamino-N-[(2S)-1-fenylpropan-2-yl]hexanamid (lisdexamfetamin)
 1-(2-fluorofenyl)-N-metylpropan-2-amin (2-fluorometamfetamin,

³ Senaste lydelse 2016:xx.

2-FMA)
 1-(3-fluorofenyl)-N-metylpropan-2-amin (3-fluorometamfetamin,
 3-FMA)
 1-(4-fluorofenyl)-N-metylpropan-2-amin (4-fluorometamfetamin,
 4-FMA)
 1-(2-fluorofenyl)propan-2-amin (2-fluoroamfetamin)
 1-(3-fluorofenyl)propan-2-amin (3-fluoroamfetamin)
 1-(3-metylfenyl)-2-(metylamino)propan-1-on (3-MMC, 3-metylmet-
 katonin)
 1-(4-etylfenyl)-2-(metylamino)propan-1-on (4-EMC)
 6,7-dihydro-5H-cyklopenta[f][1,3]bensodioxol-6-amin (MDAI)
 1-(3,4-dimetylfenyl)-2-(metylamino)propan-1-on (3,4-DMMC)
 5-(N-etyl-2-aminopropyl)bensofuran (5-EAPB)
 N-metyl-1-(tiofen-2-yl)propan-2-amin (metiopropamin)
 5-(2-aminopropyl)indol (5-IT)
 1-(1,3-bensodioxol-5-yl)-2-(metylamino)pentan-1-on (pentylon)
 1-fenyl -2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (alfa-PBP)
 1-(4-fluorofenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on (4F-alfa-PVP)
 1-(4-metylfenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (p-MePPP)
 metyl-2-(3,4-diklorofenyl)-2-(piperidin-2-yl)acetat (3,4-diklorometyl-
 fenidat)
 2-amino-4-metyl-5-(4-metylfenyl)-2-oxazolin (4,4'-dimetylaminorex)
 1-(1,3-bensodioxol-5-yl)-2-(etylamino)propan-1-on (etylton)
 2-(etylamino)-1-fenylbutan-1-on (N-etylbufedron)
 1-(3-metoxifenyl)-2-(metylamino)propan-1-on (3-metoximetkatonin)
 1-(2-metylfenyl)-2-(metylamino)propan-1-on (2-MMC, 2-metylmet-
 katonin)
 1-(1,3-bensodioxol-5-yl)-2-(dimetylamino)butan-1-on (dibutylon)
 2-(etylamino)-1-(3-metylfenyl)propan-1-on (3-MEC)
 1-(1,3-bensodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-on (MDPHP)
 1-(1,3-bensodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-on (MDPPP)
 2-(3-fluorofenyl)-3-metylmorfolin (3-fluorofenmetrazin, 3-FPM)
 isopropyl-2-fenyl-2-(piperidin-2-yl)acetat (isopropylfenidat)
 metyl-naftalen-2-yl(piperidin-2-yl)acetat (metyl-naftidat, HDMP-28)
 propyl-2-fenyl-2-(piperidin-2-yl)acetat (propylfenidat)
 metyl-2-(4-fluorofenyl)-2-(piperidin-2-yl)acetat (4-fluorometylfenidat,
 4F-MPH)
 metyl-2-(4-metylfenyl)-2-(piperidin-2-yl)acetat (4-metylmetylfenidat)
 2-(difenylmetyl)pyrrolidin (desoxi-D2PM)

Hallucinogener

2-amino-1-(4-brom-2,5-dimetoxifenyl)propan (brom-STP)
 hydroxi-3-pentyl-6,6,9-trimetyl-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenso[b,d]
 pyranol-(1) (hydroxitetrahydrocannabinoler)
 ibogain
 levonantradol
 nabilon
 4-jod-2,5-dimetoxiamfetamin (DOI)
 4-klor-2,5-dimetoxiamfetamin (DOC)

bromensodifuranylisopropylamin (Bromo-Dragonfly)
 dextrometorfan med undantag för beredningar för medicinskt eller vetenskapligt bruk i form av lösningar som inte innehåller mer än 3 mg/ml
 5-(1,1-Dimethylhexyl)-2-((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl)-phenol
 (CP47,497-C6)
 5-(1,1-Dimethylheptyl)-2-((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl)-phenol
 (CP47,497-C7)
 5-(1,1-Dimethyloctyl)-2-((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl)-phenol
 (CP47,497-C8)
 5-(1,1-Dimethylnonyl)-2-((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl)-phenol
 (CP47,497-C9)
 Naphthalene-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanon (JWH-018)
 Naphthalene-1-yl-(1-butylyndol-3-yl)methanon (JWH-073)
 4-metoxinaftalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)metanon (JWH-081)
 4-metylnaftalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)metanon (JWH-122)
 [1-[2-(4-morfolinyl)etyl]-1H-indol-3-yl]-1-naftalenylmetanon (JWH-200)
 2-(2-klorofenyl)-1-(1-pentylindol-3-yl)etanon (JWH-203)
 4-etylnaftalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)metanon (JWH-210)
 2-(2-metoxifenyl)-1-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)etanon (JWH-250)
 (4-klornaftalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)metanon (JWH-398)
 (6aR,10aR)-9-(Hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-3-(2-methyloctan-2-yl)
 6a,7,10,10a,tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol (HU-210)
 (2-metoxifenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)metanon (RCS-4 orto isomer)
 2-(etylamino)-2-(3-metoxifenyl)cyclohexanon (metoxetamin)
 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-(naftalen-1-yl)metanon (AM-2201)
 1-[(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]-(2-jodofenyl)metanon (AM-694)
 N-allyl-N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-yl)etyl]-prop-2-en-1-amin
 (5-MeO-DALT)
 3-[2-[etyl(metyl)amino]etyl]-1H-indol-4-ol (4-HO-MET)
 (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(4-metyl-1-naftalen-1-yl)metanon
 (MAM-2201)
 (1-((1-metylpiperidin-2-yl)metyl)-1H-indol-3-yl)(naftalen-1-yl)-metanon
 (AM-1220)
 (2-jodofenyl)(1-((1-metylpiperidin-2-yl)metyl)-1H-indol-3-yl)metanon
 (AM-2233)
 2-(4-jodo-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin (25I-NBOMe)
 2-(4-kloro-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin
 (25C-NBOMe)
 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin
 (25B-NBOMe)
 2-(2,5-dimetoxi-4-metylfenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin
 (25D-NBOMe)
 2-(2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin (25H-NBOMe)
 (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(4-etyl-naftalen-1-yl)metanon (EAM-2201)
 2-(4-jodo-2,5-dimetoxifenyl)-N-[(2,3-metylendioxifenyl)metyl]etanamin
 (25I-NBMD)
 2-(2,5-dimetoxi-3,4-dimetylfenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin
 (25G-NBOMe)
 2-(2,5-dimetoxi-4-nitrofenyl)-N-(2-metoxibensyl)etanamin

(25N-NBOMe)
 2-(4-jodo-2,5-dimetoxifenyl)-N-[(3,4-metylendioxifenyl)metyl]etanamin
 (25I-NB34MD)
 2-(4-kloro-2,5-dimetoxifenyl)-N-(3,4,5-trimetoxibensyl)etanamin (C30-NBOMe)
 N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-yl)etyl]-N-metylpropan-2-amin (5-MeO-MIPT)
 2-([2-(4-jodo-2,5-dimetoxifenyl)etylamino]metyl)fenol (25I-NBOH)
 3-[2-(dipropylamino)etyl]indol (N,N-dipropyltryptamin, DPT)
 6-allyl-N,N-dietyl-9,10-didehydroergolin-8-karboxamid (6-allyl-6-nor-LSD, AL-LAD)
 (2,4-dimetylazetid-1-yl)(6-metyl-9,10-didehydroergolin-8-yl)metanon (LSZ)
 4-allyloxi-3,5-dimetoxifenetylamini (allyleskalin)
 4-(2-metyl)allyloxi-3,5-dimetoxifenetylamini (metallyleskalin)
 4-etoxi-3,5-dimetoxifenetylamini (eskalin)
 2-([2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenyl)etylamino]metyl)fenol (25B-NBOH)
 2-(4-bromo-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-fluorobensyl)etanamin (25B-NBF)
 2-(4-kloro-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-fluorobensyl)etanamin (25C-NBF)
 2-(4-jodo-2,5-dimetoxifenyl)-N-(2-fluorobensyl)etanamin (25I-NBF)
 2,5-dimetoxi-4-propylfenetylamini (2C-P)

Smärtstillande medel

karfentanil
 karisoprodol
 remifentanil
 gamma-hydroxi-butyrat (GHB)
 ketamin
 tapentadol
 tramadol
 O-desmetyltramadol (ODT)
 3,4-dikloro-N-[[1-(dimetylamino)cyklohexyl]metyl]bensamid (AH-7921)
 1-cyklohexyl-4-(1,2-difenyletyl)piperazin (MT-45)
 4-kloro-N-(1-(2-fenyletyl)-piperidin-2-yliden)bensensulfonamid (W-15)
 1-[1-(3-metoxifenyl)cyklohexyl]piperidin (3-MeO-PCP)
 1-[1-(4-metoxifenyl)cyklohexyl]piperidin (4-MeO-PCP)
 2-(etylamino)-2-(2-klorofenyl)cyklohexan-1-on (N-etylorketamin)
 1-(1,2-difenyletyl)piperidin (difenidin)
 1-[2-fenyl-1-(2-metoxifenyl)etyl]piperidin (2-MeO-difenidin)
 N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]acetamid (acetylfentanil)
 N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]butanamid (butyrfentanil)
 N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-N-(2-fluorofenyl)-2-metoxiacetamid (ocfentanil)
 3,4-dikloro-N-[2-(dimetylamino)cyklohexyl]-N-metylbensamid (U-47700)
 4-kloro-N-(1-[2-(4-nitrofenyl)etyl]piperidin-2-yliden)bensensulfonamid (W-18)
 N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidin-4-yl]-2-propenamid (akrylfentanil)
 2-(etylamino)-2-(tiofen-2-yl)cyklohexan-1-on (tiletamin)

allobarbital
 aprobarbital
 brallobarbital
 brotizolam
 butalbarbital
 pyryldion (3,3-dietyl-2,4-dioxotetrahydropyridin)
 heptabarbital
 hexapropymat
 hexobarbital
 klometiazol
 kloralhydrat
 kloralodol
 metohexital
 metylpentynol
 midazolam
 tybamat
 vinbarbital
 zolpidem
 zopiclone
 fenazepam
 etizolam (4-(o-klorofenyl)-2-etyl-9-metyl-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin)
 8-bromo-1-metyl-6-(pyridin-2-yl)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin (pyrazolam)
 7-bromo-5-(2-fluorofenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-bensodiazepin-2-on (flubromazepam)
 7-kloro-5-(2-klorofenyl)-1,3-dihydro-1-metyl-2H-1,4-bensodiazepin-2-on (diklazepam)
 (8-bromo-6-(2-fluorofenyl)-1-metyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin (flubromazolam)
 5-(2-klorofenyl)-3-metyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-[1,4]-bensodiazepin-2-on (meklonazepam)
 6-(2-klorofenyl)-1-metyl-8-nitro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin (klonazolam)
 2-etyl-4-fenyl-9-metyl-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (deskloretizolam)
 2-etyl-4-(2-klorofenyl)-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (metizolam)
 1-(6-fenyl-8-kloro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin-1-yl)-N,N-dimetylmelanamin (adinazolam)
 1-(cyklopropylmetyl)-5-(2-klorofenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-[1,4]-bensodiazepin-2-on (kloniprazepam)
 8-kloro-6-(2-klorofenyl)-4H-pyrido[2,3-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin (zapizolam)
 5-(2-fluorofenyl)-3-hydroxi-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-bensodiazepin-2-on (nifoxipam, 3-hydroxidesmetylflunitrazepam)

Som narkotika enligt narkotikastrafflagen ska även anses de ovanjordiska delarna av växten kat (*Catha edulis*) samt svamparna *Psilocybe semilanceata* (toppslätskivling) och *Psilocybe cubensis*. Detsamma ska gälla andra svampar som innehåller ämnena psilocybin eller psilocin, om svamparna är framodlade eller om de har torkats eller på annat sätt beretts.

Vidare ska vid tillämpning av lagen med cannabis förstås de ovanjordiska delarna av varje växt av släktet *Cannabis* (med undantag av frön), från vilka hartset icke blivit extraherat och oavsett under vilka benämningar de förekommer. Med cannabis ska dock inte förstås hampa som

1. är av en sort som kan berättiga till stöd enligt rådets förordning (EG) nr 73/2009 av den 19 januari 2009 om upprättande av gemensamma bestämmelser för system för direktstöd för jordbrukare inom den gemensamma jordbrukspolitiken och om upprättande av vissa stödsystem för jordbrukare, om ändring av förordningarna (EG) nr 1290/2005, (EG) nr 247/2006 och (EG) nr 378/2007 samt om upphävande av förordning (EG) nr 1782/2003, Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1307/2013 av den 17 december 2013 om regler för direktstöd för jordbrukare inom de stödordningar som ingår i den gemensamma jordbrukspolitiken och om upphävande av rådets förordning (EG) nr 637/2008 och rådets förordning (EG) 73/2009, och Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1308/2013 av den 17 december 2013 om upprättande av en samlad marknadsordning för jordbruksprodukter och om upphävande av rådets förordningar (EEG) nr 922/72, (EEG) nr 234/79, (EG) nr 1037/2001 och (EG) nr 1234/2007, och

2. odlas efter det att ansökan om direktstöd för sådan odling enligt rådets förordning (EG) nr 1307/2013 eller rådets förordning (EG) nr 73/2009 getts in till behörig myndighet.