

## **FORSLAG OM OPPFØRING AV FENIBUT, KRATOM OG KRATOMS TILHØRENDE ALKALOIDER MITRAGYNIN OG 7-HYDROKSYMITRAGYNIN PÅ NARKOTIKALISTA**

Statens legemiddelverk sender med dette på høring forslag om å oppføre stoffene fenibut, kratom og kratoms tilhørende alkaloider mitragynin og 7-hydroksymitragynin (7-HMG) på narkotikalistene; jf. Narkotikaforskriften (forskrift av 14.februar 2013 om narkotika) § 3 jf. § 4 første ledd.

I henhold til § 4 andre ledd andre punktum kan «andre stoffer, grupper av stoffer, droger, planter og sopper oppføres dersom de har, eller antas å ha, lignende effekt som de stoffer, planter og droger som kommer inn under konvensjonene».

Oppføring på narkotikalistene medfører fenibut, kratom og kratoms tilhørende alkaloider mitragynin og 7-hydroksymitragynin (7-HMG) underlegges samme kontroll som allerede oppførte stoffer.

Høringsfrist: **15. september 2023**

Hørings svar merket med vårt **saksnummer 23/03617** sendes Statens legemiddelverk på følgende adresse: [post@legemiddelverket.no](mailto:post@legemiddelverket.no), alternativt: Statens legemiddelverk, Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo.

### **Innledning:**

Av narkotikaforskriften § 3 fremgår det hva som regnes som narkotika:

- a) Stoffer, droger, planter og sopper som er oppført i narkotikalistene, jf. § 4*
- b) Salter, stereoisomere, estere og etere av stoffer oppført på narkotikalistene, forutsatt at stoffene har, eller antas å ha, psykoaktiv effekt*
- c) Blandinger (flytende, i fast form eller i gassfase) med innhold som nevnt i bokstav a) eller b).*

På listen oppfører Statens legemiddelverk i henhold til § 4 annet ledd første punktum «stoffer og droger som kommer inn under *Den alminnelige narkotikakonvensjon av 1961* eller *Konvensjonen om psykotrope stoffer av 21.februar 1971*. I henhold til § 4 andre ledd andre punktum kan «andre stoffer, grupper av stoffer, droger, planter og sopper oppføres dersom de har, eller antas å ha, lignende effekt som de stoffer, planter og droger som kommer inn under konvensjonene».

Ved vurderingen av oppføring i henhold til § 4 første ledd vektlegger Legemiddelverket vilkårene for oppføring av stoffer i *FNs konvensjon om narkotika av 1961* og *FNs konvensjon om psykotrope stoffer av 1971* samt Verdens helseorganisasjons retningslinjer (*Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control*) som utdyper konvensjonenes vilkår.

### **Forslag om oppføring av fenibut, kratom og kratoms tilhørende alkaloider mitragynin og 7-hydroksymitragynin (7-HMG) på narkotikalistene**

Statens legemiddelverk foreslår at fenibut, kratom og kratoms tilhørende alkaloider mitragynin og 7-hydroksymitragynin (7-HMG) oppføres med merknader som angitt:

<b>Stoff INN-navn (latin)</b>	<b>Internasjonal regulering</b>	<b>Forbudt etter § 5</b>	<b>Unntak og spesielle bestemmelser</b>
Fenibut (phenibut)			
Kratom		<b>Forbudt etter § 5</b>	
Mitragynin		<b>Forbudt etter § 5</b>	
7-hydroksymitragynin (7-HMG)		<b>Forbudt etter § 5</b>	

### **Om stoffene**

#### **Kratom**

Kjemisk navn: ikke tilgjengelig.

Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) er et tre med opphav i Sørøst-Asia og Afrika.<sup>1,2</sup> Allerede i slutten av 1800-tallet ble kratom tatt i bruk av kroppsarbeidere fra Thailand og Malaysia.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO Technical Report Series, No. 1038). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-fourth report](#)

<sup>2</sup> Suhaimi FW, Yusoff NH, Hassan R, Mansor SM, Navaratnam V, Müller CP, Hassan Z. Neurobiology of Kratom and its main alkaloid mitragynine. *Brain Res Bull.* 2016 Sep;126(Pt 1):29-40. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.015. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27018165.

<sup>3</sup> Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Emerging drugs of abuse. *Dis Mon.* 2014 Mar;60(3):110-32. doi: 10.1016/j.disamonth.2014.01.001. PMID: 24629403. [Emerging drugs of abuse - PubMed \(nih.gov\)](#)

Bladene fra kratom har tradisjonelt blitt både tygget og inntatt i form av te. Andre former for oralt inntak har også blitt benyttet ved bruk av kratom, som pulveriserte blader eller pulveriserte blader i form av piller eller kapsler. Formålet med den tradisjonelle bruken av kratom var å motvirke tretthet og øke produktivitet, samt som behandling av smerter og diaré.<sup>1,3,4</sup> Kratom har også spilt en rolle som erstatning for opium og for å redusere inntak av dyrere opiater. Det er rapportert flere mulige effekter av kratom, som blant annet analgetika, febernedsettende, antidepressiva og anxiolytika (angstdempende).<sup>2</sup> Kratom er brukt i tradisjonell medisin i enkelte land, men det brukes også ved selvmedisinering av blant annet smerter, angst, depresjon, opioidabstisens, opioidbruksforstyrrelser (OUD)<sup>5</sup> og ved alkoholabstinenseffekt.<sup>6</sup> Kratom anskaffes gjerne gjennom nettsalg og det er rapportert at bruken har spredt seg til Europa, Japan og USA.<sup>2</sup>

I århundrer har kratom vært benyttet som behandling av blant annet smerte, feber, hoste, diabetes, diaré og for å redusere tretthet. I lave doser (1-5 gram plantemateriale inntatt oralt) er det rapportert om en stimulerende effekt, mens i høye doser (ekstrakter av kratom eller over 5 gram plantemateriale) er det rapportert om en sedativ-narkotisk effekt.<sup>7,8</sup> Kratom har i nyere tid blitt brukt til selvmedisinering av smerte, opioidabstinenser, alkohol abstinenser og som erstatning for opioider. Nevropsykiatriske bivirkninger som agitasjon, sedasjon, forvirring, hallusinasjoner, anfall, tremor og koma er rapportert ved forgiftning av kratom. I tillegg er det rapportert kardiovaskulære bivirkninger (hypertensjon og takykardi), samt gastrointestinale og respiratoriske effekter (respirasjonsdepresjon).

På tross av at det er gjort lite forskning av kratom og dens helseeffekter, har det blitt rapportert mange bivirkninger og potensiale for avhengighet.<sup>4</sup> Kratom har siden 2020 vært under ECDD (Expert Committee on Drug Dependence)-overvåkning etter at det fremgikk i flere rapporter at mitragynin og 7-HMG hadde potensiale for misbruk, avhengighet, var skadelig for folkehelsen samt at det ble rapportert om dødsfall forårsaket av kratom. Disse

---

<sup>4</sup> [Kratom | NCCIH \(nih.gov\)](#)

<sup>6</sup> 10.1016/j.brainresbull.2016.03.015. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27018165.  
<https://ww2.uthscsa.edu/artt/AddictionJC/KratomReview.pdf>

<sup>7</sup> UNODC United Nations Office on Drugs and Crime, The challenge of new psychoactive substances 2013;  
[http://www.unodc.org/documents/scientific/NPS\\_2013\\_SMART.pdf](http://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf)

<sup>8</sup> WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO Technical Report Series, No. 1038). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-fourth report](#)

rapporteringene er bakgrunnen for at en pre-review av kratom og dens hovedkomponenter ble satt i gang.<sup>1</sup>

Alkaloidene mitragynin og 7-HMG er partielle agonister av  $\mu$ -opioid reseptoren (MOR). Mitragynin utgjør hele 2/3 av innholdet av alkaloider i kratom. Mitragynin binder seg også til adrenerge-, 5-HT (5-hydroxytryptamine, serotonin)- og dopaminerge-reseptorer. Til tross for at det er lite kunnskap om effekten av mitragynin på disse reseptorene, så er det i dyrestudier observert at mitragynin blant annet har antidepressiv og antipsykotisk effekt. Kratom har også  $\alpha 2$ -agonistiske effekter, samt anti-inflammatoriske og milde stimulerende effekter.<sup>9</sup> Det er rapportert at mitragynin også har en effekt via  $\delta$ -opioidreseptorer og partiell effekt på  $\kappa$ -opioidreseptorer. På cellulært nivå har mitragynin vist å blokkere  $Ca^{2+}$ -kanaler i nevronene og bidrar til å inhibere frigjøring av neurotransmittere.<sup>2</sup> Humane modeller har vist at kratom har en smertestillende effekt, og dyremodeller har vist at den har en antinociseptiv effekt (en form for smertestillende effekt). Opioidlignende effekter, analgetiske effekter, undertrykkelse av opioidabstinens og hemming av GI transitt (gastrointestinal transitt) er de meste observerte effektene av kratom i dyrestudier.<sup>8</sup>

Det har blitt påvist at bruk av kratom over lengre tid kan gi utvikling av toleranse, og at det vil kreve en gradvis økning av dosen for å oppnå ønsket effekt. Ved seponering av kratom er det påvist en rekke symptomer, som blant annet aggresjon, muskel- og skjelettsmerter, anoreksi, vektnedgang, psykose og insomni (søvnløshet).<sup>2</sup> Opioidlignende abstinenssymptomer er rapportert ved seponering av kratom, men abstinenssymptomene er noe mildere enn det som forekommer ved seponering av morfin. Neonatale opioidabstinenssymptomer har blitt rapportert i noen tilfeller hos nyfødte som er født av mødre som har brukt kratom. I forhold til det totale antallet personer som bruker kratom er det et lavt antall av tilfeller der alvorlig toksisitet har forekommet til tross for kratoms potensiale for å føre til alvorlig toksisitet.<sup>1,2</sup>

Dødsfall forårsaket av kratom har forekommet. Det er vanskelig å konkludere med om kratom har forårsaket dødsfall alene, ettersom det i de fleste tilfeller har vært i kombinasjon med et annet stoff. Kratom har i flere saker med dødsfall blitt brukt i kombinasjon med fentanyl, benzodiazepiner, opioider, marijuana, alkohol og flere andre legemiddelgrupper.<sup>10</sup> I 2010 ble

---

<sup>9</sup> White CM. Pharmacologic and clinical assessment of kratom: An update. *Am J Health Syst Pharm.* 2019 Nov 13;76(23):1915-1925. doi: 10.1093/ajhp/zxz221. PMID: 31626272.

<sup>10</sup> [Natural Medicines - Professional \(therapeuticresearch.com\)](https://www.naturalmedicines-professional.com)

det rapportert 9 dødsfall i Sverige, forårsaket av Krypton som er et kratomprodukt tilsatt tramadol-metabolitten O-desmetyltramadol.<sup>11</sup>

Kratom brukes ikke i medisinsk sammenheng, men internasjonalt arbeides det med å kartlegge den grunnleggende farmakologien. Studier har også blitt gjennomført for å kunne bestemme effektiviteten til stoffet og stoffets sikkerhetsprofil i mennesker.<sup>2</sup>

### **Fenibut (phenibut)**

Kjemisk navn: 4-amino-3-fenylbutansyre

På 1960-tallet ble den neuropsykotrope substansen fenibut oppdaget og tatt i bruk i klinisk praksis i Russland. Substansen skal ha anxiolytiske (angstdempende) og nootropiske effekter (forbedrer kognitive ferdigheter) og blir benyttet i Russland behandling av angst, søvnløshet, posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og i terapi av lidelser preget av asteni (svakhet eller tretthet i kroppen) og depresjon. I Russland blir fenibut også benyttet i pre- eller postoperativ medisinerings.<sup>12</sup>

Regionale giftsentre i USA har rapportert at fenibut hovedsakelig inntas oralt (93,2%), og det er i form av kapsler, krystaller og pulver. De har også rapportert at noen inntar det i form av inhalasjon (2,8%) og andre måter (4%) som for eksempel dermalt.<sup>13,14</sup>

I enkelte land er fenibut markedsført som legemiddel og brukes i medisinsk behandling av en rekke psykiske lidelser og nevrologiske sykdommer. Legemiddelverket kjenner ikke til slik bruk i Norge. Siden 2017 har fenibut vært under ECDD-overvåking. Etter en vurdering av rapporter som viste misbruk og avhengighetspotensiale, ble det utført en pre-review av stoffet. Fenibut er en GABA-agonist, det vil si at stoffet etterligner effekten av neurotransmitteren GABA (gamma-amino-smørsyre). GABA og GABA-agonister binder seg til samme

---

<sup>11</sup> <https://www.nrk.no/urix/ni-dode-av-krypton-i-sverige-1.7442918>

<sup>12</sup> [Phenibut \(beta-phenyl-GABA\): a tranquilizer and nootropic drug - PubMed \(nih.gov\).](#)

<sup>13</sup> Graves JM, Dilley J, Kubsad S, Liebelt E. Notes from the Field: Phenibut Exposures Reported to Poison Centers — United States, 2009–2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1227–1228. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6935a5external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6935a5external%20icon)

<sup>14</sup> WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO Technical Report Series, No. 1038). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [file:///H:/Downloads/9789240042834-eng%20\(2\).pdf](file:///H:/Downloads/9789240042834-eng%20(2).pdf)

bindingssted på GABA-reseptoren i sentralnervesystemet, og utløser en hemmende effekt når kloridioner (Cl<sup>-</sup>) strømmer inn i nervecellen som da stabiliseres.<sup>14,15</sup>

Fenibut krysser blod-hjernebarrieren lettere enn GABA. Dette skyldes fenyl-gruppen på  $\beta$ -karbonet i fenibut, som gir stoffet en mer lipofil karakter. Substansen er en strukturell analog av GABA-derivatene baklofen og gabapentin, og har dermed lignende virkningsmekanisme ved at det fungerer som en agonist på GABA<sub>B</sub>-reseptoren. R-fenibut er en agonist av den G-proteinkoblede reseptoren for  $\gamma$ -aminosmørsyre (GABA<sub>B</sub>) på samme måte som baklofen. R-fenibut binder seg også til  $\alpha 2$ - $\delta$  subenheten av VDCC (spenningsstyrte kalsiumkanaler) som gir en antinociseptiv effekt lik gabapentin.<sup>15,16</sup>

Det er ikke blitt utført dyrestudier for å se på avhengighetspotensialet og misbrukspotensialet for fenibut. Av brukere av fenibut er det rapportert et behov for økende dose som tyder på oppbygging av toleranse og vanskeligheter med å avslutte bruken av fenibut. Etter brå seponering av fenibut ved høye doser har det vært noen tilfeller av abstinenssymptomer. Søvnløshet, tretthet, angst, depresjon, svimmelhet, psykose, psykomotorisk agitasjon og vrangforestillinger er noen av flere rapporterte symptomer.<sup>14</sup>

## Forekomst av stoffene i Norge

### Kratom

Det finnes ingen markedsførte preparater med innhold av kratom. Legemiddelverket kjenner ikke til at det eksisterer medisinsk bruk av kratom.

Tolletaten rapporterer om flere hundre beslag av kratom mellom 2012 og 2021, hovedsakelig i post- og kurerforsendelser. Beslagene har da oftest vært av grønt/brunt pulver og avsenderlandene har ofte vært Storbritannia, Nederland, USA og Indonesia. I 2022 ble det gjort 60 beslag, som er en økning fra 42 beslag i 2021 (Figur 1). De aller fleste beslagene ble avdekket i postforsendelser. Det har vært en økning av store beslag som inneholder mer enn 1000 gram i de siste årene (Figur 2). Det største beslaget ble gjort i januar 2021 og var på

---

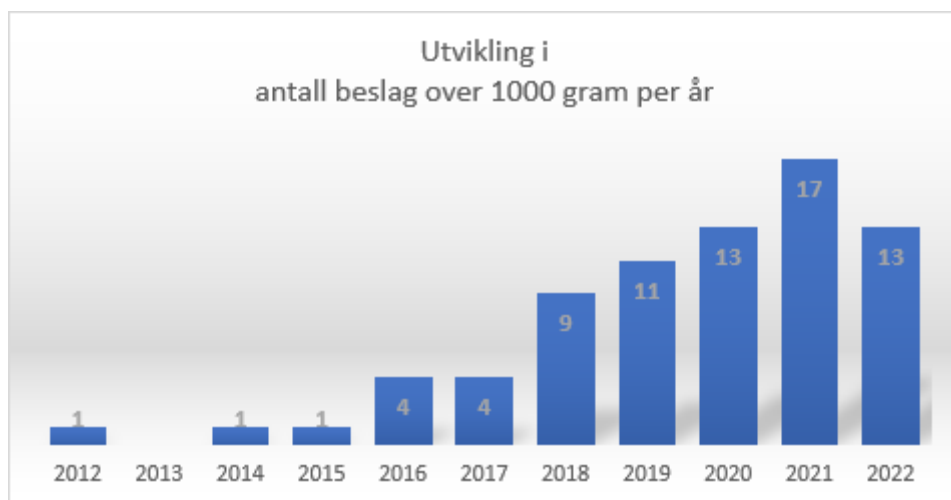
<sup>15</sup> Ohna, Lisell: *GABA-agonister* i *Store medisinske leksikon* på snl.no. Hentet 12. juni 2023 fra <https://sml.snl.no/GABA-agonister>

<sup>16</sup> Zvejniece L, Vavers E, Svalbe B, Veinberg G, Rizhanova K, Liepins V, Kalvinsh I, Dambrova M. R-phenibut binds to the  $\alpha 2$ - $\delta$  subunit of voltage-dependent calcium channels and exerts gabapentin-like anti-nociceptive effects. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015 Oct;137:23-9. doi: 10.1016/j.pbb.2015.07.014. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26234470.

9765 gram. Ettersom det er gjort beslag på flere tusen brukerdoser, kan dette tyde på at importen ikke var tenkt kun til eget bruk. Kurer- og postmanifestdata fra Tolletaten viser at forsendelser fra identifiserte utenlandske firmaer til privatpersoner i Norge faktisk deklarerer med å inneholde kratom. Derimot gir søkeordet «mitragynin» få treff. Tolletaten påpeker at data fra post- og kurermanifest viser at mengden innført kratom sannsynligvis er mye større enn det som faktisk blir stanset.<sup>17</sup>



**Figur 1:** Antall beslag av kratom 2012-2022.<sup>17</sup>



**Figur 2:** Beslaglagt mengde kratom over 1000 gram. Største beslag i 2022 var på 8 kg.<sup>17</sup>

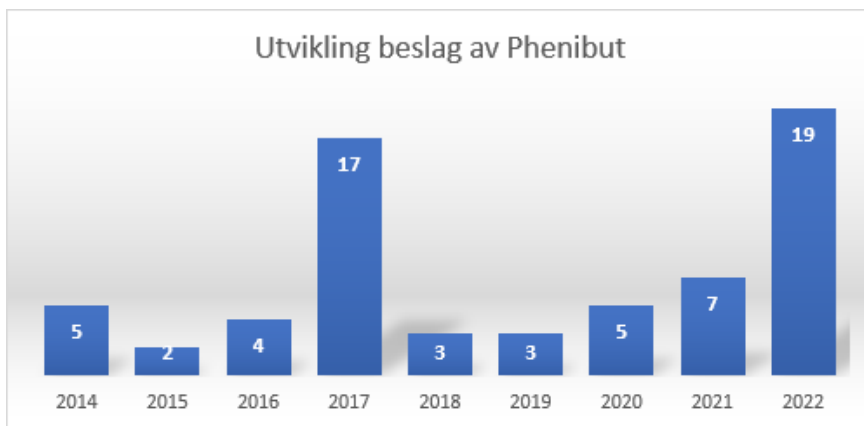
<sup>17</sup> Kommunikasjon med Tolletaten

## Fenibut

Så vidt Legemiddelverket kjenner til, finnes det ingen markedsførte preparater med innhold av Fenibut. Legemiddelverket kjenner ikke til at det eksisterer medisinsk bruk av fenibut andre steder enn i Russland.

Som det vises i Figur 3, så har antall beslag av fenibut økt fra 7 beslag i 2021 til 19 beslag i 2022. Tolletaten rapporterer at det gjøres en del beslag av fenibut og at det tilbakeholdes store mengder på grunn av brudd på forsendelsesregler. I 2021 ble 105 sendinger tilbakeholdt i post- og kurerforsendelser. Fra januar til juni 2022 er 101 sendinger tilbakeholdt av tolletaten, og det er nesten like mye som i hele 2021. Sendingene inneholdt enten kun fenibut eller fenibut sammen med en annet såkalt hjernedop, og det kan tyde på at flere bruker det til selvmedisinering av angst og indre uro.<sup>17</sup>

Tolletaten rapporterer at i 2022 ble 221 sendinger med fenibut destruert, og at 12 av disse sendingene var av derivatet F-fenibut. Stort sett er beslagene gjort i post, men ett beslag ble foretatt i en bil på landevei. Fenibut som er tilbakeholdt i post/kurerforsendelser har i hovedsak vært i form av kapsler eller pulver.<sup>17</sup>



**Figur 3:** Antall beslag av Phenibut 2014-2022.<sup>17</sup>

## Regulering i enkelte andre land

### Kratom

Kratom og kratoms tilhørende alkaloider mitragynin og 7-HMG er regulert som euforiserende stoffer (narkotika) i Danmark. I Sverige er mitragynin regulert som narkotika. Siden 2016 har salg, import og eksport av kratom vært ulovlig i UK i henhold til loven om psykoaktive



stoffet (Psychoactive Substances Act). Siden 2017 har alkaloidene mitragynin og 7-HMG vært klassifisert i Schedule 1 forbudte stoffer i Irland. I USA er kratom oppført som et «drug of concern», men er per i dag ikke kontrollert som narkotika.

## **Fenibut**

Fenibut er kontrollert som narkotika iblant annet Australia, Ungarn, Italia, Frankrike og Litauen.

I USA er fenibut ikke kontrollert som narkotika, men regnes som «New Drug» og det vil si at det har gjennomgått en New Drug Application (NDA) – noe lignende av novel-food regelverket i Europa. Fenibut ble ikke godkjent da stoffet ikke oppfylte kriteriene for et næringsmiddel, og kosttilskudd, mat og kosmetikk med innhold av fenibut anses som «forfalsket» og ikke i henhold til gjeldende regelverk.<sup>18</sup>

## **Vurdering og konklusjon**

Legemiddelverket har ikke kjennskap til at fenibut, kratom og kratoms tilhørende alkaloider anvendes i medisinsk behandling i Norge. Statistikk fra Tolletaten viser en økning av beslag gjort i forbindelse med kratom, og viser til at det kan være langt flere post- og kurerforsendelser enn det de kjenner til. I 2008 og 2011 ble det foretatt spørreundersøkelser av EMCDDA som viste at kratom er et av de mest tilbudte NPS (New Psychoactive Substance). Til tross for at verken kratom eller noen av dens aktive alkaloider er ført opp under FN-konvensjonene fra 1961 og 1971, har flere land en form for regulering av kratom og kratoms alkaloider.<sup>7</sup>

Alkaloidene Mitragynin og 7-hydroksymiotragynin (7-HMG) er to av hovedkomponentene i planten kratom og derfor forslås det å føre opp disse to alkaloidene med navns nevnelser på narkotikalistens samtidig med kratom. Som tidligere påpekt, så er disse alkaloidene allerede regulert som narkotika i flere land og vurdert av EMCDDA, og dermed også aktuelt å reguleres i Norge.

Forgiftning forårsaket av fenibut kan resultere i depressive symptomer på CNS (sentralnervesystemet), slik som nedsatt bevissthetsnivå, deprimert respirasjon og koma. Noen individer har opplevd hallusinasjoner, anfall og agitasjon. Det er ingen informasjon om

---

<sup>18</sup> [FDA Acts on Dietary Supplements Containing DMHA and Phenibut | FDA](#)

avhengighetspotensiale av fenibut ettersom det ikke er utført noen dyrestudier. Individuer som har brukt fenibut har rapportert vanskeligheter med å avslutte, noe som antyder toleranse og behov for å øke dosering. Ved stopp av bruken etter bruk av høyere doser har det blitt rapportert effekter slik som søvnløshet/tretthet, uorganiserte tankemønstre, psykose, angst, anfall, depresjon, nedsatt appetitt svimmelhet, oppkast, kvalme, hjertebank og takykardi.

Fenibut, kratom og kratoms alkaloider mitragynin og 7-HMG foreslås oppført på narkotikalistens med krav om narkotikasertifikat (jf. § 9 i forskrift om narkotika m.v.) ved innførsel eller utførsel av virkestoffet eller preparater inneholdende det aktuelle stoffet.

Videre foreslås kratom og de tilhørende alkaloidene mitragynin og 7-HMG oppført som forbudt etter narkotikaforskriften § 5. Forbud etter forskriften § 5 innebærer blant annet at bruk av stoffene vil kreve særskilt tillatelse fra Legemiddelverket grunnet stoffenes egenskaper er det etter Legemiddelverkets vurdering riktig å underlegge stoffene narkotikaforskriftens strengeste kontrollregime.