



Folkhälsomyndigheten

KLASSIFICERINGSdokUMENT

Narkotika

Lag (1992:860) om kontroll av narkotika

Narkotikastrafflagen (1968:64)

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

Dnr: 01895-2202

Förslag överlämnat:
2022-06-16

AVSER

2-[2-(4-etoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]-N,N-dietyletanamin med kortnamn etazen

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 2-[2-(4-ethoxybenzyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-N,N-diethylethanamine

Kemiskt namn: 2-[2-(4-etoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]-N,N-dietyletanamin

Kortnamn: etazen

CAS: 14030-76-3

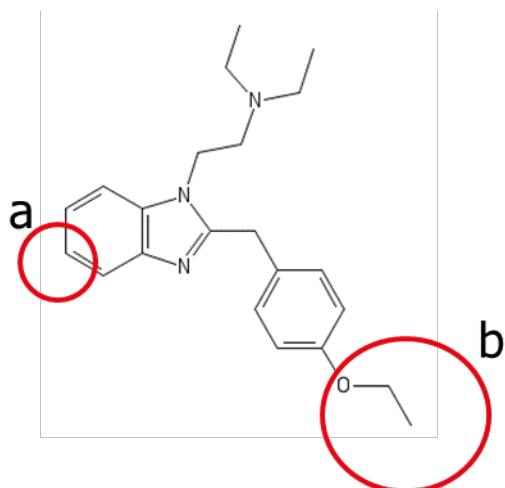
Övriga namn: 2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-N,N-diethyl-1H-benzimidazole-1-ethanamine, 1-(β-diethylaminoethyl)-2-(p-ethoxybenzyl)benzimidazole, (2-(2-(4-ethoxybenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-diethylethan-1-amine, 2-[2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]benzimidazol-1-yl]-N,N-diethyl-ethanamine, 2-{2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-1H-benzimidazol-1-yl}-N,N-diethylethan-1-amine, etodesnitazen, etodesnitazene, etazene

(EMCDDA, 2022; NFC, 2022; Scifinder, 2022; TVL, 2022)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₂ H₂₉ N₃ O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Etonitazen (1-dietylaminoetyl-2-p-etoxybensyl-5-nitrobensimidazol), klonitazen (2-(p-klorobensyl)-1-dietylaminoetyl-5-nitrobensimidazol) och isotonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etan-1-amin) som är internationellt reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. Metonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-metoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin) som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika i Sverige. Nyligen beslutade FN:s narkotikakommission (CND) att metonitazen ska regleras internationellt enligt 1961 års narkotikakonvention.

Ovanstående substanser har en 5-nitrogrupp i bensimidazolringssystemet (a) vilket etazen saknar. Andra skillnader är att etazen (liksom etonitazen) har en etoxigrupp (b) där klonitazen istället har en kloratom, metonitazen har en metoxigrupp och isotonitazen har en isopropoxigrupp.

(EMCDDA, 2022; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:54)*; Läkemedelsverket, 2022; Pubchem, 2022)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. Etazen har identifierats i pulver och vätska.

Molekylvikt (g/mol): 351,49

Kokpunkt (°C): 521,5±40,0 °C (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,06±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2022; Scifinder, 2022)

4. Framställning

Metod för framställning av etazen finns vetenskapligt dokumenterad (Hunger et al., 1960).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer och dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxikologiska effekter för etazen.

- *In vitro* receptoraktiveringsstudie av etazen med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att etazen är en full agonist med 110 % effektivitet (E_{max}) i förhållande till referenssubstansen fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att etazen uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn (EC_{50}) vid en koncentration på 7,86 nM, vilket är högre än motsvarande koncentration för fentanyl, som har $EC_{50} = 2,83$ nM. Resultaten betyder att etazen aktiverar μ -receptorn, är en full agonist och är mindre potent (ca 3 ggr) än fentanyl (RMV, 2021).
- Med två cell-baserade *in vitro*-metoder utvärderades 14 syntetiska opioider (2-bensylbensimidazoler), däribland etazen, med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn och eventuell funktionell selektivitet (biased agonism) för receptorinteraktion med G-protein (mini-G) eller β -arrestin ($\beta arr2$). Ingen av substanserna uppvisade någon signifikant bias vid μ -opioidreceptorn. Resultaten för etazen visade att etazen är en full receptoragonist med 97- 98 % effektivitet (E_{max}) i förhållande till referensen fentanyl i både μ -opioidreceptor/mini-G och μ -opioidreceptor/ $\beta arr2$ systemet. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC_{50}) var 164 nM (μ -opioidreceptor/mini-G) och 54,9 nM (μ -opioidreceptor/ $\beta arr2$). Motsvarande EC_{50} -värden för fentanyl var 34,6 nM respektive 14,4 nM. Resultaten betyder att etazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en full agonist och är mindre potent än fentanyl (Vandeputte et al., 2021).
- *In vivo*-studier av etazens analgetiska effekter i djurmodeller. Den analgetiska effekten av bensimidazolderivat, däribland etazen, studerades i möss med "tail-flick" test. Etazen var 70 gånger mer potent än morfin när substanserna administrerades via subkutan injektion (Hunger et al., 1960). I en annan studie undersöktes den smärtlindrande effekten av 0,001-0,1 mg/kg subkutan injicerat i råttor i ett "tail-withdrawal" test. Etazen ökade dosrelaterat tiden som råttans svans förblev i varmt vatten. Naltrexon motverkade effekten. Etazen var effektivt vid en högre koncentration ($ED_{50} = 0,59$ mg/kg) än fentanyl ($ED_{50} = 0,025$ mg/kg) och vid en lägre koncentration än morfin ($ED_{50} 4,8$ mg/kg) (Paronis, 2021). Båda studierna visar att etazen har smärtlindrande effekter och är mer potent än morfin i gnagare.
- *In vivo* toxicitetsstudie av etazen i zebrafisk (*Danio rerio*). Etazen gav en påtaglig och dosberoende (10-300 μ M) utvecklingstoxicitet, inkluderande ökad dödlighet, missbildningar och allvarlig kardiotoxicitet, i jämförelse med morfin (1-50 mM). *In silico* beräkningar av etazens ADME egenskaper (absorption, distribution, metabolism, excretion) indikerade toxisk potential genom möjliga interaktioner med andra droger och läkemedel som kan leda till ackumulering av substanser i kroppen (Kurach et al., 2021).

Etazen har identifierats i samband med tre dödsfall i Sverige. Alla fallen var blandförgiftningar med nya psykoaktiva substanser och läkemedel. I ett av fallen bedömdes etazen vara den substans som mest bidragit till döden, det senaste fallet är inte färdigutrett (RMV, 2022). Etazen har också identifierats i samband med nio dödsfall i USA och i ett kliniskt fall. I dessa fall identifierades även andra substanser

som bensodiazepiner, cannabinoider, andra nitazener och fentanyl. I fem av fallen var etazen den enda opioiden (CSFRE, 2022).

Användare berättar på drogforum att etazen initialt ger eufori och därefter verkar sederande och ger dåsighet och har orsakat påtaglig andningsdepression. Vidare berättas att etazen ger snabb toleransutveckling och beroende. Användare anger att euforin är relativt kort (någon timme) och berättar om behov av upprepade doseringar. Substansen beskrivs som frätande och att injektioner ”förstör venerna” (Drogforum, 2022).

b) Gruppsspecifika

Etazen är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazoler, även kallade ”nitazener”. De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetlöshet, sedering och andningsdepression medieras genom opioiders agonistiska bindning till μ -opioid receptorn. Flera nitazener har visats vara mycket potenta och livshotande förgiftningar med andningsdepression kan uppstå efter intag av små mängder. Denna risk ökar ytterligare vid samtidigt användande av andra substanser som verkar dämpande på centrala nervsystemet som till exempel bensodiazepiner och alkohol. μ -Opioid receptorn förekommer allmänt i det centrala nervsystemet och har konstaterats till stor del vara ansvarig för opioiders missbruks- och beroendepotential.

(Contet et al., 2004; EMCDDA, 2022; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2020	2021	2022 till juni
Nationellt forensiskt centrum	1 (pulver)	1 (pulver) 1 (vätska)	0
Tullverkets laboratorium	0	1 (pulver)	0
Rättsmedicinalverket*	0	2 (dödsfall)	1 (dödsfall)
Giftinformationscentralen	0	0	0

*Rättsmedicinalverket har referens sedan juli 2020.

Inget yttrande enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Identifierad i Sverige första gången juni 2020 i testköp.

(GIC, 2022; NFC, 2022; RMV, 2022; TVL, 2022)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i juni år 2020 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Polen, Finland, Slovenien, Estland, Italien, Sverige) och testköp (Slovenien, Tyskland, Sverige).

(EMCDDA, 2022)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad i januari 2020 hos UNODC. Förekomst har rapporterats från Nordamerika.

(UNODC, 2022)

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver och vätska samt nässpray (NFC, 2022; TVL, 2022).

Säljs som pulver i kvantiteter från mg till kg samt försäljs som nässpray (Webbshop, 2022).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av till exempel 0,5-10 mg med varierande administreringsätt; nässpray, snortning, rökning, oralt samt intravenöst (Drogforum, 2022).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

—

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Etazen har identifierats i samband med tre dödsfall i Sverige. I samtliga fall hittades även andra substanser. I ett av fallen bedömdes etazen vara den substans som mest bidragit till döden, det senaste fallet är inte färdigutrett (RMV, 2022).

I slutet av 2021 rapporterades från USA att etazen identifierats i nio dödsfallsutredningar och i ett kliniskt fall. Alla dessa fall var blandförgiftningar. I fem av fallen var etazen den enda opioiden som detekterades (CSFRE, 2022).

Användare som skriver i drogforum på internet berättar att intag av etazen har gett eufori, sederig, dåsigheit och andningsdepression. Vidare berättas att substansen snabbt ger tolerans och beroende (Drogforum, 2022).

b) Gruppsspecifika

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshops och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att opioider (inklusive etazen) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av opioider förekommer och att det finns ett

intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till opioiders potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2022).

10. Tillgänglighet

En fortsatt tillgänglighet och användning av etazen befaras trots förbud enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor.

11. Nuvarande kontrollstatus

Reglerades i Sverige enligt lagen (1999:42) om förbud mot vissa hälsofarliga varor den 28 juli 2020. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

Reglerad i Danmark, Finland och Polen (EMCDDA, 2022).

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

Skäl

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5), användares upplevelse (se punkt 5 och 9) och fallrapporter (se punkt 5 och 9), ger stöd för att substansen har euforiska effekter och/eller beroendeframkallande egenskaper och hälsofarliga egenskaper.

Tillgängligt underlag visar att missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige. Med den spridningsmöjlighet som finns via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället är det sannolikt att etazen kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka syntetiska opioider. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till substansen och dess potential för beroende och missbruk, samt opioiders höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 2-[2-(4-etoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]-N,N-dietyletanamin *med kortnamn* etazen förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Den snabba spridningen via etablerade kanaler gör att det är angeläget att agera med snabbhet. Brådskande skäl enligt Europaparlamentets och rådets direktiv (EU) 2015/1535 bör åberopas.

15.Referenser

- Contet, C., Kieffer, B. L., & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Current opinion in neurobiology*, 14(3), 370-378.
- CSFRE. (2022). *The Center for Forensic Science Research and Education (CSFRE)* Inhämtat april 2022 från <https://www.npsdiscovery.org/>
- Drogforum. (2022).
- EMCDDA. (2022). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. Inhämtat april 2022 från <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (t.o.m. SFS 2022:54).
http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.
- GIC. (2022). Giftinformationscentralen. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., & Hoffmann, K. (1960). Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen II. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta*, 43(3), 800-809.
- Kurach, Ł., Chłopaś-Konowalek, A., Budzyńska, B., Zawadzki, M., Szpot, P., & Boguszevska-Czubara, A. (2021). Etazene induces developmental toxicity in vivo Danio rerio and in silico studies of new synthetic opioid derivative. *Scientific reports*, 11(1), 1-11.
- Luethi, D., & Liechi, M. E. (2020). Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol*, 1-49.
- Läkemedelsverket. (2022). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- NADiS. (2022). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2022). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Paronis, C. (2021). Evaluation of Synthetic Opioid Substances using Analgesia and Drug Discrimination Assays. *Laboratory of Preclinical Pharmacology, McLean Hospital, Belmont, MA*.
- Pubchem. (2022). Inhämtat maj 2022 från <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2021). Rättsmedicinalverket.
- RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scifinder. (2022). Inhämtat april 2022 från <https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>
- TVL. (2022). Tullverkets laboratorium. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Ujváry, I., Christie, R., Evans-Brown, M., Gallegos, A., Jorge, R., de Morais, J., & Sedefov, R. (2021). DARK classics in chemical neuroscience: etonitazene and related benzimidazoles. *ACS Chem Neurosci*, 12(7), 1072-1092.
- UNODC. (2022). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Inhämtat april 2022 från <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- Vandeputte, M. M., Van Uytvanghe, K., Layle, N. K., St. Germaine, D. M., Iula, D. M., & Stove, C. P. (2021). Synthesis, chemical characterization, and μ -opioid receptor activity

assessment of the emerging group of “nitazene” 2-benzylbenzimidazole synthetic opioids. *ACS Chem Neurosci*, 12(7), 1241-1251.

Vearrier, D., & Grundmann, O. (2021). Clinical pharmacology, toxicity, and abuse potential of opioids. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61, S70-S88.

Webbshop. (2022).