



Folkhälsomyndigheten

KLASSIFICERINGSdokUMENT

Narkotika

Lag (1992:860) om kontroll av narkotika
Narkotikastrafflagen (1968:64)
Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

Dnr: 01897-2022

Förslag överlämnat:
2022-06-16

AVSER

**2-(4-etoxibensyl)-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-benso[d]imidazol med kortnamn
etonitazepyn**

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: 2-(4-ethoxybenzyl)-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole

Kemiskt namn: 2-(4-etoxibensyl)-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-benso[d]imidazol

Kortnamn: etonitazepyn

CAS: -

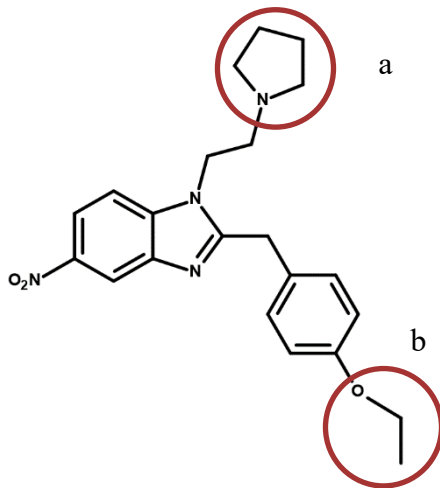
Övriga namn: N-pyrrolidino etonitazen, 2-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-5-nitro-1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzimidazole

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

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₂H₂₆N₄O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Etonitazen (1-diethylaminoetyl-2-p-etoxybensyl-5-nitrobensimidazol), klonitazen (2-(p-klorobensyl)-1-diethylaminoetyl-5-nitrobensimidazol) och isotonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etan1-amin) som är internationellt reglerade enligt 1961 år narkotikakonvention. Metonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-metoxibensyl)-5-nitro-1Hbenso[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 narkotikakonventionen.

Etonitazepyn skiljer sig från ovanstående substanser genom att ha en pyrrolidingrupp (a) istället för en N,N-dietylgrupp. Andra skillnader är att etonitazepyn (liksom etonitazen) har en etoxigrupp (b) där klonitazen 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)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. Etonitazepyn har identifierats i pulver och tabletter.

Molekylvikt (g/mol): 394,2 g/mol

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föröreningar/blandningar: -

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

4. Framställning

-

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

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

- *In vitro* receptoraktiveringsstudie av etonitazepyn med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att etonitazepyn är en full agonist med 100 % receptoreffektivitet (E_{\max}) i förhållande till referenssubstansen fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att etonitazepyn uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn (EC_{50}) vid en koncentration på 0,131 nM, vilket är lägre än motsvarande koncentration för fentanyl, som har $EC_{50} = 1,19$ nM. Resultaten betyder att etonitazepyn aktiverar μ -receptorn, är en full agonist (i relation till fentanyl) och är mer potent (ca 10 ggr) än fentanyl (RMV, 2021).
- Etonitazepyn utvärderades farmakologiskt med *in vitro*- och *in vivo*-metoder. Affiniteten av etonitazepyn till opioidreceptorer i vävnad från rått hjärna bestämdes i bindningsförsök med hjälp av radioaktivt märkta ligander. Etonitazepyn hade hög affinitet till μ -opioidreceptorer ($K_i=4,09$ nM) medan affiniteten till δ - och κ -opioidreceptorer var betydligt lägre ($K_i=959$ respektive 980 nM) vilket visar att etonitazepyn är selektiv för μ -opioidreceptorn. Förmågan att aktivera μ -opioidreceptorn undersöktes med en μ -opioidreceptor / β -arrestin2 metod med hjälp av transfekterade celler. Etonitazepyn var potent ($EC_{50}=0,35$ nM) och effektiv ($E_{\max}=298$ %) i relation till referenssubstansen hydromorfon (100 %). Som jämförelse var EC_{50} för fentanyl 14,9 nM och E_{\max} 271 %. Detta betyder att etonitazepyn har, liksom fentanyl, hög receptoreffektivitet och är ungefär 40 gånger mer potent än fentanyl. I *in vivo*-studier på råttor visades att etonitazepyn inducerade opioidliknande smärtstillande, kataleptiska och temperatursänkande effekter. I smärttestet "hot plate assay" var potensen av etonitazepyn ($ED_{50}=0,0017$ mg/kg) ungefär 10 gånger högre än fentanyl ($ED_{50}=0,0209$ mg/kg) och ungefär 2000 gånger högre än morfin ($ED_{50}=3,940$ mg/kg) (Vandeputte et al., 2022).
- Etonitazepyn identifierades i kroppsvätskor från 21 dödsfall i USA plus Kanada under jan-okt 2021. Etonitazepyn hittades tillsammans med andra droger; fentanyl (12 fall), metamfetamin (12 fall), bensodiazepiner (11 fall). Vanligt var också blandintoxer med andra opioider. I åtminstone två av fallen bedömdes etonitazepyn vara dödsorsak (Vandeputte et al., 2022).
- *Fallrapport*, Storbritannien. Allvarlig förgiftning med sjukhusinläggning efter att en 18 årig man intagit etonitazepyn i tablettform. Han intog två tabletter märkta Percocet (se punkt 12) som var inköpta via Darknet. Patienten påträffades i hemmet okontaktbar och med högljudd andning. När ambulanspersonalen anlände var patienten cyanotisk och hade spår av kräkning runt munnen. Han hade andningsdepression och saknade central puls samt uppvisade pulslös elektrisk aktivitet, PEA. Efter hjärt- och lungräddning inkluderande mekanisk ventilation återkom spontan blodcirkulation med samtidig sinus takykardi, en Glasgow Coma Score (CGS) på 3 och sammandragna pupiller noterades. Patienten behandlades med naloxon och andning och pupillstorlek ökade. Patienten intuberades, ventilerades och hölls nedsövd i två dagar. Blodtester visade ökat kreatinin och förhöjd kreatininkinas aktivitet. Patienten fick även feber över natten. Patienten skrevs ut från sjukhuset dag 5 utan långvariga följsjukdomar. Blod och urin från patienten innehöll etonitazepyn, flualprazolam, flubromazepam (och dess hydroxylerade metabolit) och metadon (och dess metabolit 2-etyliden-1,5-dimetyl-3,3-difenylpyrrolidin, EDDP). Blodprovet innehöll också diazepam. Patienten hade en känd historik av icke-medicinsk användning av cannabis, kodein, alprazolam och tramadol (Pucci et al., 2021).

Användare på drogforum beskriver att etonitazepyn ger eufori, är extremt potent och sederande och att substansen har orsakat överdoser med andningsdepression. Användare beskriver också lång halveringstid för etonitazepyn. Annat som berättas angående etonitazepyn är abstinensbesvär vid upphört bruk (Drogforum, 2022).

b) Gruppsspecifika

Etonitazepyn är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazoler, även kallade "nitazener". De typiska opioida effekterna analgesi, eufori, mios, muskelrigiditet, medvetslöshet, 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	2021	2022 till juni
Nationellt forensiskt centrum	1 (pulver)	0
Tullverkets laboratorium	1 (pulver)	0
Rättsmedicinalverket	0	0
Giftinformationscentralen	0	0

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111).

Identifierad i Sverige första gången oktober 2021 i beslag.

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

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i februari 2021 hos EMCDDA. Har identifierats i testköp och beslag (Belgien, Tyskland, Slovenien, Sverige, Spanien, Frankrike).

(EMCDDA, 2022)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad hos UNODC i september 2021. Förutom Europa har förekomst 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 tabletter (EMCDDA, 2022; NFC, 2022; TVL, 2022).

Säljs i som pulver i kvantiteter från gram till kilogram (Webbshop, 2022).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 25-30 mg/dag intravenöst, 1 mg nasalt genom snortning (beskrivs av person som en överdos), oralt intag av okänd dos, intag genom förångning av okänd dos samt vejpning av 1mg. Administrationssättet beskrivs av användare påverka substansens potens (Drogforum, 2022).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

Användare på drogforum beskriver samtidigt intag av metadon. I analytiskt bekräftade dödsfall och förgiftningsfall hittas ofta andra droger tillsammans med etonitazepyn (se punkt 5).

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Etonitazepyn har identifierats, tillsammans med andra droger, i 21 dödsfall i USA plus Kanada under jan-okt 2021. I åtminstone två av fallen bedömdes etonitazepyn vara dödsorsak (Vandeputte et al., 2022).

En fallrapport angående en allvarlig förgiftning som kopplats till etonitazepyn och som involverade andningsdepression har publicerats (Pucci et al., 2021).

På drogforum beskriver användare etonitazepyn som extremt potent och sederande och att substansen har orsakat överdoser med andningsdepression (Drogforum, 2022).

b) Gruppsspecifika

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webbshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att syntetiska opioider (inklusive etonitazepyn) kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. En samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att användning av syntetiska opioider förekommer och att det finns ett intresse att inhandla och bruka psykoaktiva substanser. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till syntetiska opioiders potential för beroende och missbruk samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering (NADiS, 2022).

10. Tillgänglighet

Substansen kan införas, hanteras och säljas lagligt i avsaknad av klassificering. Ökad tillgänglighet och därmed ökad användning kan befaras då bruk och införsel inte är straffbart.

11. Nuvarande kontrollstatus

Oreglerad i Sverige. Återfinns varken på 1961 års narkotikakonvention eller på 1971 års psykotropkonvention.

12. Övrig information

I november 2021 varnade slovenska myndigheter för falska Percocet tabletter innehållande etonitazepyn som sålts på Darknet.

(anm. Läkemedlet Percocet innehåller de smärtstillande substanserna oxikodon och paracetamol)

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 etonitazepyn kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka opioider. Därmed finns en samhällsrisk som är kopplad till substansen och dess potential för beroende och missbruk samt dess höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering.

Rekommendation

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 2-(4-etoxybensyl)-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-1H-benso[d]imidazol *med kortnamn* etonitazepyn 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.

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).

- Luethi, D., & Liechti, 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).
- Pucci, M., Hudson, S., Hill, S., & Thomas, S. (2021). Severe toxicity involving N-pyrrolidino etonitazene in the United Kingdom—a case report. *Clin Toxicol (Phila)*, 1-2.
- RMV. (2021). Rättsmedicinalverket.
- RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- 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., Krotulski, A. J., Walther, D., Glatfelter, G. C., Papsun, D., Walton, S. E., Logan, B. K., Baumann, M. H., & Stove, C. P. (2022). Pharmacological evaluation and forensic case series of N-pyrrolidino etonitazene (etonitazepyne), a newly emerging 2-benzylbenzimidazole 'nitazene' synthetic opioid. *Arch Toxicol*. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03276-4>
- Vearrier, D., & Grundmann, O. (2021). Clinical pharmacology, toxicity, and abuse potential of opioids. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61, S70-S88.
- Webbshop. (2022).
-