

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 04797-2022
	Förslag överlämnat: 2022-12-16
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika	
Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

**N,N-dietyl-2-[2-(4-fluorobensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin med kortnamn
flunitazen (fluonitazen)**

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: N,N-dietyl-2-{2-[(4-fluorophenyl)methyl]-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl}ethan-1-amine

Kemiskt namn: N,N-dietyl-2-[2-(4-fluorobensyl)-5-nitro-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin

Kortnamn: flunitazen (fluonitazen)

CAS: 2249-36-7

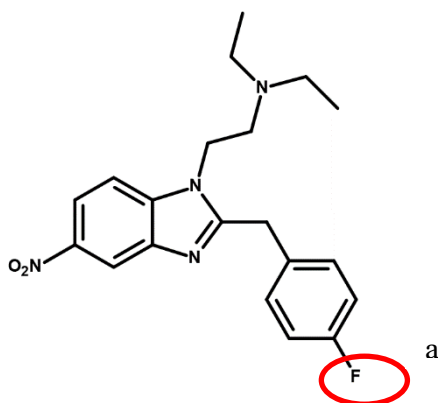
Övriga namn: flunitazene; fluonitazene; N,N-Dietyl-2-((4-fluorophenyl)methyl)-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine; Benzimidazole, 1-(2-(diethylamino)ethyl)-2-(p-fluorobenzyl)-5-nitro-; 1H-Benzimidazole-1-ethanamine, N,N-dietyl-2-((4-fluorophenyl)methyl)-5-nitro-; N,N-dietyl-2-(2-(4-fluorobenzyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)ethan-1-amine; 2-[2-(4-butoxybenzyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl]-N,N-diethylethanamine; 2-[2-[(4-butoxyphenyl)methyl]-5-nitro-benzimidazol-1-yl]-N,N-dietyl-ethanamine

Observera att samma kortnamn och övriga icke kemiska namn även kan förekomma för andra substanser.

(EMCDDA, 2022; Krotulski et al., 2021; Pubchem, 2022; Scifinder, 2022)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₀H₂₃FN₄O₂



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 narkotikakonventionen.

Flunitazen skiljer sig från ovanstående genom att ha en fluoratom i para-positionen i benzyldelen (a). Klonitazen har en kloratom, isotonitazen har en isopropylgrupp och metonitazen har en metoxigrupp i samma position.

(Läkemedelsverket, 2022; Scifinder, 2022; UNODC, 2021)

Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form. Flunitazen har identifierats i pulver.

Molekylvikt (g/mol): 370.42

Kokpunkt (°C): 545.4±45.0 °C, *Press:* 760 Torr (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1.22±0.1 g/cm³, *Temp:* 20 °C; *Press:* 760 Torr (beräknad)

Föreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2022; Scifinder, 2022)

3. Framställning

Syntes av flunitazen tillsammans med en serie av nitrobenzimidazol derivat med analgesisk aktivitet har beskrivits i litteraturen. (Hunger et al., 1960)

4. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Det finns vetenskapliga publikationer/dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för flunitazen.

- Med två cell-baserade in vitro-metoder utvärderades 14 syntetiska opioider (2-bensylbensimidazoler), däribland flunitazen, med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn och eventuell funktionell selektivitet (biased agonism) för receptorinteraktion med G-protein (mini-G) eller β -arrestin (β arr2). Ingen av substanserna uppvisade någon signifikant bias vid μ -opioidreceptorn. Resultaten för flunitazen visade att flunitazen är en full receptoragonist med 118 % effektivitet (Emax) i förhållande till referensen fentanyl i μ -opioidreceptor/ β arr2 systemet. I μ -opioidreceptor/mini-G testsystemet var flunitazen en partiell agonist med 90,2% effektivitet (Emax) i förhållande till fentanyl. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC50) var 827 nM (μ -opioidreceptor/mini-G) och 377 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2). Motsvarande EC50-värden för fentanyl var 34,6 nM respektive 14,4 nM. Resultaten betyder att flunitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en full receptoragonist i ett av testsystemen och är mindre potent än fentanyl (Vandeputte et al., 2021).
- *In vitro*-studie av flunitazen med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att flunitazen är en full agonist med 100% receptoreffektivitet (Emax) i förhållande till fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att flunitazen uppnår 50% av maximal aktivering av receptorn (EC50) vid en koncentration som är högre för flunitazen (EC50 = 37,0 nM) jämfört med fentanyl (EC50 = 1,19 nM). Resultatet betyder att flunitazen aktiverar receptorn, är en full agonist (jämfört med fentanyl) och är mindre potent än fentanyl (RMV, 2021).
- *In vivo* på möss. Flunitazen s.c. är smärtstillande i möss i en tail-flick modell. Dess potens var jämförbar med morfins (Hunger et al., 1960).
- *In vivo* studie på råttor. Den smärtlindrande effekten av 0,32-56 mg/kg subkutant av flunitazen undersöktes i råttor i en tail-withdrawal studie. Flunitazen ökade dosrelaterat tiden som rattans svans förblev i varmt vatten. Naltrexon motverkade effekten. Flunitazen var effektivt vid en högre koncentration (ED 50= 38,4 mg/kg) än fentanyl (ED 50= 0,020 mg/kg) och morfin (ED= 50 6,5 mg/kg) i studien. Inget onormalt beteende observerades hos råttorna i studien. Resultaten i denna studie visar att flunitazen ger opioideffekter i försöksdjur, nämligen analgesi (men mindre potent än fentanyl och morfin) och där den analgetiska effekten motverkas av naltrexon (Paronis, 2021).
- Flunitazen har identifierats i samband med fyra dödsfall i USA. I samtliga fall fann man andra substanser inklusive andra opioider så som metonitazen och fentanyler (Krotulski et al., 2021)

Användare på drogforum beskriver effekter som sederande och viss eufori (Catalani et al., 2020).

b) Gruppsspecifika

Flunitazen 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)

5. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2020	2021	2022 (till november)
Nationellt forensiskt centrum	0	0	0
Tullverkets laboratorium	0	0	0
Rättsmedicinalverket*	0	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0

*Referens sedan september 2021

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

Ännu inte identifierad i Sverige.

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

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i december 2020 hos EMCDDA. Har identifierats i testköp eller beslag (DE, SI, IT, BE).

(EMCDDA, 2022)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad i december 2020 hos UNODC. Har identifierats i dödsfall (USA) och beslag (Europa, Nordamerika).

(Krotulski et al., 2021; UNODC, 2022)

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

6. Beredningsform, exponering, administrering, dos

Identifierad i pulver (EMCDDA, 2022).

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

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 10-30 mg oralt (okänt intervall), 10 mg i.v. (okänt intervall) (Drogforum, 2020).

Missbruksdosen för en ej tillvand brukare är okänd. Observera att dosexempel ovan bygger på anekdotisk information och därför omfattas av osäkerhet i vad som kan anses vara vanlig dosering.

7. Kombinationsmissbruk

Flunitazen har identifierats i samband med fyra dödsfall i USA. I samtliga fall fann man andra substanser inklusive andra opioider så som metonitazen och fentanyl (Krotulski et al., 2021).

8. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

Flunitazen har identifierats i samband med fyra dödsfall i USA. I samtliga fall fann man andra substanser inklusive andra opioider så som metonitazen och fentanyl (Krotulski et al., 2021).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om sedering och viss eufori. Säljs på drogshop som alternativ till klonitazen. En webbshop beskriver flunitazen som en potent opioid med smärtstillande, sederande, hypnotiska effekter och som inducerar opioid eufori och som kan ge långtidsberoende vid upprepad användning. Samma webbshop nämner även andningsdepression och kräkningar vid höga doser (Drogforum, 2020; Webbshop, 2021, 2022).

Psykoaktivitet innebär att substansen har en påverkan på hjärnan och dess signalsystem vilket medför fara, både för användare och för deras omgivning.

b) *Gruppsspecifika*

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webbshoppar och utbyte av information på nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att syntetiska opioider (inkl flunitazene) 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 kopplat till syntetiska opioiders potential för beroende och missbruk (samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering).

(NADiS, 2022)

9. 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.

10. Nuvarande kontrollstatus

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

Reglerad i Danmark, Lettland och Italien (EMCDDA, 2022).

11. Övrig information

-

12.Rekommendation

Skäl (Narkotika)

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 flunitazen kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala risker. Det finns ett intresse att inhandla och bruka opioider. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat 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 N,N-dietyl-2-[2-(4-fluorobensyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]etanamin med *kortnamn* flunitazen (fluonitazen) förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

13.Notifiera EU-kommissionen

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

14.Referenser

- Catalani, V., Arillotta, D., Corkery, J. M., Guirguis, A., Vento, A., & Schifano, F. (2020). Identifying New/Emerging Psychoactive Substances at the Time of COVID-19; A Web-Based Approach. *Front Psychiatry, 11*, 632405. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.632405>
- 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. (2020).
- EMCDDA. (2022). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Hämtad march 2022 från <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- 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 III. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-nenzyl-nitro-benzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta, 43*(4), 1032-1046. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hlca.19600430412>
- Krotulski, A. J., Papsun, D. M., Walton, S. E., & Logan, B. K. (2021). Metonitazene in the United States—Forensic toxicology assessment of a potent new synthetic opioid using liquid chromatography mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis, 13*(10), 1697-1711. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/dta.3115>
- Luethi, D., & Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. *Arch Toxicol, 94*(4), 1085-1133. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02693-7>
- Läkemedelsverket. (2022). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad från <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. A. (2021). *Evaluation of Synthetic Opioid Substances using Analgesia and Drug Discrimination Assays* (15DDHQ20P00000709). M. H. Laboratory of Preclinical Pharmacology, Belmont, MA.
- Pubchem. (2022). Hämtad September 2022 från <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- RMV. (2021). *Rapport angående aktivering av μ -receptor för fluonitazen*. Rättsmedicinalverket.
- RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scifinder. (2022). Hämtad march 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. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.1c00037>
- UNODC. (2021). *Yellow List- List of Narcotic Drugs under International Control, 60th edition*. Hämtad september 2021 från <https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Yellowlist/yellow-list.html>
- UNODC. (2022). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Hämtad september 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. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.1c00064>
- Vearrier, D., & Grundmann, O. (2021). Clinical Pharmacology, Toxicity, and Abuse Potential of Opioids. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61(S2), S70-S88. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcph.1923>
- Webbshop. (2021).
- Webbshop. (2022).