

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 04798-2022
	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-metoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin med kortnamn metodesnitazen

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: N,N-dietyl-2-[2-[(4-metoxyfenyl)metyl]benzimidazol-1-yl]etanamin

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

Kortnamn: Metodesnitazen

CAS: 14030-77-4 (bas)

Övriga namn: BRN 0765000, metazen, metodesnitazene (eng), NSC 659139, N,N-dietyl-2-(2-(4-metoxybensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl)ethan-1-amin; N,N-dietyl-2-[2-(4-metoxybensyl)-1H-benzimidazol-1-yl]etanamin; N,N-dietyl-2-{2-[(4-metoxyfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-1-yl}ethan-1-amin; 1-(2-Diethylaminoetyl)-2-(p-metoxybensyl)benzimidazole; N,N-Dietyl-2-[(4-metoxyfenyl)metyl]-1H-benzimidazole-1-ethanamin; 2-(p-anisyl)-1-(2-diethylaminoetyl)benzimidazole; 2-(2-(4-metoxybensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl)-N,N-diethylethanamin.

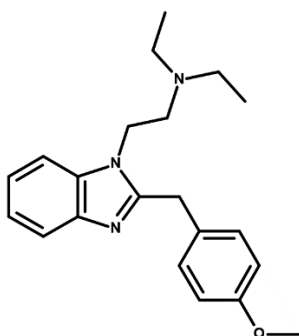
Observera att samma kortnamn och övriga icke kemiska namn även kan förekomma för andra substanser.

(EMCDDA, 2022; Pubchem, 2022; Scifinder, 2022)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturella substanser

Summaformel: C₂₁H₂₇N₃O

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser:

Etonitazen (1-diethylaminoethyl-2-p-etoxybensyl-5-nitrobenzimidazol), klonitazen (2-(p-klorobensyl)-1-diethylaminoethyl-5-nitrobenzimidazol) och isotonitazen (N,N-dietyl-2-[2-(4-isopropoxibensyl)-5-nitro-1H-benzo[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-benzo[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.

Metodesnitazen skiljer sig från etonitazen, klonitazen och isotonitazen genom att ha en metoxigrupp i parapositionen i benzyldelen. Klonitazen har en kloratom, isotonitazen har en isopropylgrupp och metonitazen har en metoxigrupp i samma position. Metodesnitazen saknar även den 5-nitro grupp som de övriga har i benzimidazol ringsystemet.

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

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: fast form. Metodesnitazen har identifierats i pulver.

Molekylvikt (g/mol): 337.46 (bas)

Kokpunkt (°C): 511.0±40.0 °C Press: 760 Torr (bas) alt. 150-151 °C (salt)

Densitet (g/cm³): 1.07±0.1 g/cm³ Temp: 20 °C; Press: 760 Torr (bas)

Föreningar/blandningar: -

(EMCDDA, 2022; Scifinder, 2022)

4. Framställning

Syntes av vätekloridsaltet har beskrivits tidigt på 60 talet av Hoffman et.al. (Hunger et al., 1960).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

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

- *In vivo* på möss. Metodesnitazen subkutant 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 0,32-10 mg/kg subkutant av metodesnitazen undersöktes i råttor i en tail-withdrawal studie. Metodesnitazen ökade dosrelaterat tiden som rattans svans förblev i varmt vatten. Naltrexon motverkade effekten. Metodesnitazen var effektiv vid en högre koncentration (ED 50=3,3 mg/kg) än fentanyl (ED 50=0,03 mg/kg) och vid en lägre, (inte signifikant skillnad) koncentration än morfin (ED 50= 6,1 mg/kg) i studien. Ingen beteendepåverkan observerades hos råttorna. Resultaten i denna studie visar att metodesnitazen ger opioideffekter i försöksdjur, nämligen analgesi (men mindre potent än fentanyl och jämförbar potens med morfin) och där den analgetiska effekten motverkas av naltrexon (Paronis, 2021).
- *In vitro*-studie av metodesnitazen med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att metodesnitazen är en full agonist med 105 % receptoreffektivitet (Emax) i förhållande till fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att metodesnitazen uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn (EC50) vid en koncentration som är högre för metodesnitazen (EC50 = 170 nM) jämfört med fentanyl (EC50 = 6,5 nM). Resultatet betyder att metodesnitazen aktiverar receptorn, är en full agonist (jämfört med fentanyl) och är mindre potent än fentanyl (RMV, 2021).
- Med två cell-baserade *in vitro*-metoder utvärderades 14 syntetiska opioider (2-bensylbensimidazoler), däribland metodesnitazen, 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 metodesnitazen visade att metodesnitazen är en partiell receptoragonist med 91 % effektivitet (Emax) i förhållande till referensen fentanyl i μ -opioidreceptor/ β arr2 systemet. I μ -opioidreceptor/mini-G testsystemet var metodesnitazen en partiell agonist med 79 % effektivitet (Emax) i förhållande till fentanyl. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC50) var 1693 nM (μ -opioidreceptor/mini-G) och 548 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2). Motsvarande EC50-värden för fentanyl var 34,6 nM respektive 14,4 nM. Resultaten betyder att metodesnitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en partiell receptor agonist i testsystemen och är mindre potent än fentanyl (Vandeputte et al., 2021).

In vitro receptoraktiveringsresultaten skiljer sig åt vilket kan bero på att olika analysmetoder och cellsystem använts. Båda studierna visar däremot att metodesnitazen kan aktivera opioidreceptorer men är mindre potent i *in vitro* försök än fentanyl.

Användare på drogforum beskriver effekter som svaga i 200 mg intervallet (okänt administrerings sätt) och som en mindre kodein liknande berusning (sk. "high"). Det finns även användare som beskriver erfarenheter av andningsuppehåll vid 0,2 mg/kg kroppsvikt (oklart administrations sätt) (Drogforum, 2020, 2022).

Säljs som ersättare för etonitazen och tillskrivs egenskaper med liknande verkan som fentanyl, att den ger eufori och är smärtlindrande (Webbshop, 2021, 2022).

b) Gruppsspecifika

Metodesnitazen 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 november)
Nationellt forensiskt centrum	0	0	0
Tullverkets laboratorium	0	0	0
Rättsmedicinalverket*	0	0	0
Giftinformationscentralen	0	0	0

*Referens sedan december 2020.

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 juni 2020 hos EMCDDA. Har identifierats i testköp och beslag (BE, DE, FR, EE). (EMCDDA, 2022)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Noterad 2020 hos UNODC. Har identifierats i (Europa, 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. (EMCDDA, 2022).

Säljs som pulver i kvantiteter om gram till kilo (Webbshop).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag upp till 300 mg vid oklart administrationsätt men olika administreringsätt som nämns i drogforum är rektalt, nasalt, rökning (Drogforum, 2020, 2022).

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.

8. Kombinationsmissbruk

Information saknas.

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) *Substansspecifika*

Det finns ingen kännedom om dödsfall eller förgiftningar kopplade till metodesnitazen.

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 metodesnitazen) 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).

(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.

Reglerad i annat land t.ex. DK, LV, NO, IT.

(EMCDDA, 2022)

12. Övrig information

-

13. Rekommendation

Skäl (Narkotika)

Tillgängligt underlag, inkluderande vetenskapliga studier (se punkt 5) och användares upplevelse (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 metodesnitazen 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-metoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin *med kortnamn* metodesnitazen förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Snabb 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. (2020).
- 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)*. 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>
- 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. (2021). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad february 2021 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 metodesnitazen*. Rättsmedicinalverket.
- RMV. (2022). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Scifinder. (2022). Hämtad mars 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).