

 Folkhälsomyndigheten	Dnr: 03973-2024
	Förslag överlämnat: 2024-10-23
KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika	

AVSER

N-etyl-2-[5-nitro-2-(4-propoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin *med kortnamn*
N-desetylprotonitazen

1. Namn, CAS-nr

IUPAC: N-ethyl-2-{5-nitro-2-[(4-propoxyphenyl)methyl]-1H-1,3-benzimidazol-1-yl} ethan-1-amine

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

Kortnamn: N-desetylprotonitazen

CAS: -

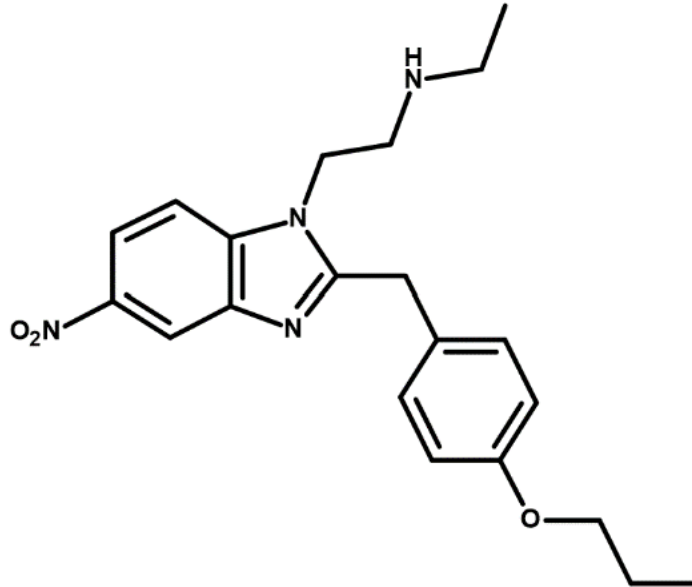
Övriga namn: N-ethyl-2-(5-nitro-2-(4-propoxybenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-amine, dihydrochloride, N-ethyl-2-[5-nitro-2-[(4-propoxyphenyl)methyl]benzimidazol-1-yl]ethanamine, NDP, N-desethyl protonitazene.

(EUDA, 2024)

Övriga namn är inte uttömmande angivna. Observera att samma kortnamn och övriga icke kemiska namn även kan användas för andra substanser.

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₂₁H₂₆N₄O₃



Kemisk struktur:

Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: 2-Bensylbensimidazol ‘nitazen’ opioider varav etonitazen, klonitazen, isotonitazen, metonitazen, protonitazen, butonitazen, etazen och etonitazepyn är reglerade enligt 1961 års narkotikakonvention. N-desetylprotonitazen skiljer sig exempelvis från protonitazen genom en dealkylering av dietylenaminen.

(De Vrieze et al., 2024; INCB, 2023; Läkemedelsverket, 2024)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 382,46

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: -

(EUDA, 2024)

4. Framställning

-

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) *Substansspecifika*

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism och farmakologiska effekter för N-desetylprotonitazen.

- N-desetylprotonitazen, 5-aminoprotonitazen och 4-hydroxynitazen är metaboliter till protonitazen som har identifierats vid *in vitro* simulering av metabolism och i urin i två dödsfall (Ameline et al., 2024).
- Med två cell-baserade *in vitro*-metoder utvärderades 25 syntetiska opioider (nitazener), däribland N-desetylprotonitazen, samt 4 referens opioider med avseende på aktivering av μ -opioidreceptorn med β -arrestin 2 och inhibering av cAMP ackumulering. Resultaten för N-desetylprotonitazen visade att substansen är en receptoragonist med 223 % effektivitet (Emax) i förhållande till referensen hydromorfon i μ -opioidreceptor/ β arr2 systemet. I μ -opioidreceptor/cAMP ackumulerings testsystemet var N-desetylprotonitazen en agonist med 106% effektivitet (Emax) i förhållande till hydromorfon. De funktionella analyserna visade att den effektiva koncentrationen vid 50 % av maximal respons (EC50) var 10,1 nM (μ -opioidreceptor/ β arr2) och 0,580 nM (μ -opioidreceptor/cAMP). Motsvarande EC50-värden för fentanyl var 25,7 nM respektive 2,20 nM. Resultaten betyder att N-desetylprotonitazen aktiverar μ -opioidreceptorn, är en full receptor agonist i testsystemen och är mer potent än fentanyl i testsystemet (De Vrieze et al., 2024).

Användare av N-desetylprotonitazen beskriver substansen som potent per vikt, starkare än heroin. Beskrivs som stimulerande, sederande, analgetisk men utan "zene rush". Effekter som beskrivs vid ett överdosfall i kombination med andra droger är medvetandeförlust, kramp, bradykardi, takykardi och andningspåverkan (Drogforum, 2024).

b) Gruppsspecifika

N-desetylprotonitazen är en syntetisk opioid som tillhör den kemiska undergruppen 2-bensylbensimidazol, 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 agonister till μ -opioid receptorn och livshotande förgiftningsfall 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. Användare på drogforum beskriver effekter av nitazener som eufori, samt avtändningsbesvär som abstinens, sömnlöshet och långvarig hög puls.

(Contet et al., 2004; De Vrieze et al., 2024; Drogforum, 2024; EMCDDA, 2023; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vandeputte et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021)

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

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

Substansen är ännu inte identifierad i Sverige.

(NFC, 2024; RMV, 2024; TVL, 2024)

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i augusti hos EUDA. Har identifierats i ett insamlat prov i ett land i EU.

(EUDA, 2024)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Ej noterad hos UNODC.

Har möjligen identifierats i Canada 2022 i droginnehållskontroll. Det var i kontrollen inte möjligt att särskilja N-desetylisotonitazen och N-desetylprotonitazen.

(Toronto's Drug Checking Service, 2024; UNODC, 2024)

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredningsform, exponering, administrering, dos.

Säljs som pulver i mängder upp till kilo (Webbshop)

Personer som skriver på drogforum på internet berättar exempelvis om intag av nitazener oralt (tabletter), nasalt (pulver eller nässpray), vejpning, i.m. och i.v. Det beskrivs även att potensen kan skilja mycket beroende på användningssätt. För N-desetylprotonitazen beskrivs intag oralt och vid rökning samt att substansen är potent per vikt. Doser oralt som beskrivs av en användare är exempelvis ca 0,5-3 mg oralt samt att hen tar substansen dagligen flera gånger per dag (Drogforum).

Missbruksdosen är okänd och kan inte bedömas utifrån ovan anekdotiska uppgifter.

8. Kombinationsmissbruk

-

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

Effekter som beskrivs vid ett överdosfall efter intag tillsammans med av andra doger är medvetandeförlust, kramper, bradykardi, takykardi och andningspåverkan (Drogforum, 2024).

Det är stor risk att användning av substansen leder till beroende och livsfara baserat på substansens strukturlikhet med syntetiska opioider med stora risker för beroende, dödsfall och hälsofara tillsammans med substansens förmåga att aktivera μ -opioidreceptorn (mer potent än fentanyl).

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 opioider (inkl N-desetylprotonitazen) 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 kopplat till opioiders potential för beroende och missbruk (samt deras höga potens och därtill hörande risk för dödlig överdosering).

(NADiS, 2024)

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.

Class A drug under the Misuse of Drugs Act 1971 (UK).

12. Övrig information

-

13. 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 N-desetylprotonitazen 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-etyl-2-[5-nitro-2-(4-propoxibensyl)-1H-benso[d]imidazol-1-yl]etanamin *med kortnamn* N-desetylprotonitazen förs upp på förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

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

15. Referenser

- Ameline, A., Gheddar, L., Pichini, S., Stove, C., Aknouche, F., Maruejous, C., Raul, J.-S., & Kintz, P. (2024). In vitro characterization of protonitazene metabolites, using human liver microsomes, and first application to two urines collected from death cases. *Clinica Chimica Acta*, 561, 119764. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119764>
- Contet, C., Kieffer, B. L., & Befort, K. (2004). Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(3), 370-378. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.05.005>
- De Vrieze, L. M., Walton, S. E., Pottie, E., Papsun, D., Logan, B. K., Krotulski, A. J., Stove, C. P., & Vandeputte, M. M. (2024). In vitro structure–activity relationships and forensic case series of emerging 2-benzylbenzimidazole ‘nitazene’ opioids. *Archives of Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03774-7>
- Drogforum. (2024).
- EMCDDA. (2023). *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Fentanyl drug profile*. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Hämtad mars 2023 från https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl_en
- EUDA. (2024). *European Union Drugs Agency (EUDA). The European information system and database on new drugs (EDND) (login database)*. European Union Drugs Agency (EUDA). Hämtad från https://www.euda.europa.eu/index_en
- INCB. (2023). *Yellow List- List of Narcotic Drugs under International Control, 62nd edition*. International Narcotics Control Board. Hämtad januari 2024 från <https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Yellowlist/yellow-list.html>
- 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. (2024). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad från <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- NADiS. (2024). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- NFC. (2024). Nationellt forensiskt centrum. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- RMV. (2024). Rättsmedicinalverket. Information delat inom Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige (NADiS).
- Toronto’s Drug Checking Service. (2024). *Drug Dictionary*. Hämtad 20 juni från <https://drugchecking.community/drug-dictionary/>
- TVL. (2024). 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/acscemneuro.1c00037>
- UNODC. (2024). *United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances (login database)* Hämtad juni 2024 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/acscemneuro.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/10.1002/jcph.1923>