

| | |
|---|-----------------------------------|
|  Folkhälsomyndigheten | Dnr: 04773-2023 |
| | Förslag överlämnat: 2023-11-30 |
| | |
| KLASSIFICERINGSdokUMENT Narkotika Lag (1992:860) om kontroll av narkotika Narkotikastrafflagen (1968:64) Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika | |

AVSER

**2-(4-metoxibensyl)-5-nitro-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)etyl]-1H-benso[d]imidazol med kortnamn
N-pyrrolidinometonitazen (metonitazepyn)**

1. Namn, CAS-nr

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

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

Kortnamn: N-pyrrolidinometonitazen (metonitazepyn)

CAS: -

Övriga namn: metonitazepyne; N-pyrrolidino metonitazene; 2-(4-methoxybenzyl)-5-nitro-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazole; 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-5-nitro-1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzimidazole.

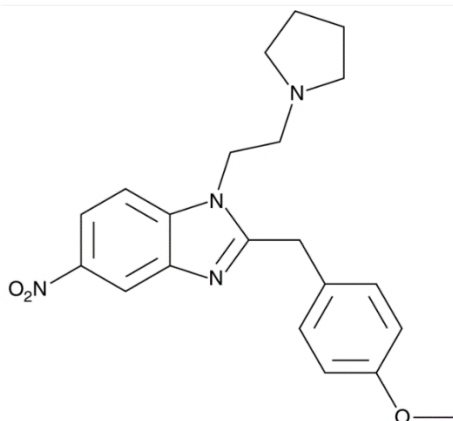
(CaymanChemical, 2023; CSFRE, 2023)

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: C₂₁H₂₄N₄O₃

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Opioider

Strukturlika substanser: Metonitazene som är internationellt reglerad enligt 1961 års narkotikakonvention. N-pyrrolidinometonitazene skiljer sig från metonitazene genom att ha en pyrrolidin-ring där metonitazene har en dietylaminogrupp.

Etonitazepyn som är utredd av Folkhälsomyndigheten och reglerad som narkotika. N-pyrrolidinometonitazene skiljer sig från etonitazepyn genom att ha en metoxigrupp på bencylringen där etonitazepyn har en etoxigrupp.

(EMCDDA, 2023; *Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika* ; Läkemedelsverket, 2023; UNODC, 1961)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast form.

Molekylvikt (g/mol): 380,4

Kokpunkt (°C): -

Densitet (g/cm³): -

Föreningar/blandningar: -

(CSFRE, 2023)

4. Framställning

Metod för framställning av 2-bencylbensimidazol opioider har beskrivits i vetenskaplig litteratur (Gross & Turrian, 1957; Hunger et al., 1960).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Det finns vetenskaplig dokumentation angående verkningsmekanism, farmakologiska och toxiska effekter för N-pyrrolidinometonitazene.

- *In vitro* receptoraktiveringsstudie av N-pyrrolidinometonitazen med hjälp av transfekterade celler som uttrycker humana μ -opioidreceptorer. Resultaten visar att N-pyrrolidinometonitazen är en full agonist med 103 % receptoreffektivitet (E_{max}) i förhållande till referenssubstansen fentanyl vid de högsta testade koncentrationerna. De funktionella analyserna visar att N-pyrrolidinometonitazen uppnår 50 % av maximal aktivering av receptorn (EC_{50}) vid en koncentration på 1,98 nM, vilket är högre än motsvarande koncentration för fentanyl, som har $EC_{50} = 1,01$ nM. Resultaten betyder att N-pyrrolidinometonitazen aktiverar μ -receptorn, är en full agonist (i relation till fentanyl) och är cirka hälften så potent som fentanyl (Rättsmedicinalverket, 2023).
- N-pyrrolidinometonitazen har identifierats i sex dödsfall i Nordamerika (CSFRE, 2023)

Användare på drogforum beskriver att N-pyrrolidinometonitazen ger eufori och har en lång halveringstid. Dessutom beskrivs att N-pyrrolidinometonitazen känns toxisk och ger upphov till svåra abstinenssymptom (Drogforum, 2023).

b) Gruppsspecifika

N-pyrrolidinometonitazen 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, 2023; Luethi & Liechti, 2020; Ujváry et al., 2021; Vearrier & Grundmann, 2021).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

| Uppgiftslämnare | 2023 (till oktober) |
|-------------------------------|---------------------|
| Nationellt forensiskt centrum | 0 (pulver) |
| Tullverkets laboratorium | 1 (pulver) |
| Rättsmedicinalverket* | 0 (dödsfall) |
| Giftinformationscentralen | 0 (sjukhus) |

*Rättsmedicinalverket har analytisk referens sedan september 2023.

Folkhälsomyndigheten har yttrat sig enligt förstörandelagen 13 § lag (2011:111). Inga beslut om förstörande har inkommit till myndigheten.

Identifierad i Sverige första gången juni 2023 i beslag (TVL, 2023).

b) Rapporterad förekomst i Europa

Formellt noterad i oktober 2023 hos EMCDDA. Har identifierats i beslag (Sverige).

(EMCDDA, 2023)

c) Rapporterad förekomst i övriga världen

Har inte noterats hos UNODC.

(UNODC, 2023)

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 (Drogforum, 2023; TVL, 2023).

Säljs som pulver i kvantiteter från gram till kilogram (Webbshop, 2023).

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av 150-200 mg intravenöst och mellan 5–100 mg nasalt (Drogforum, 2023).

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

8. Kombinationsmissbruk

Användare på drogforum beskriver samtidigt intag av andra opioider (Drogforum, 2023).

9. Hälsomässiga och sociala risker

a) Substansspecifika

N-pyrrolidinometonitazen har identifierats i sex dödsfall i Nordamerika (CSFRE, 2023).

Användare på drogforum beskriver att N-pyrrolidinometonitazen ger eufori och har en lång halveringstid. Dessutom beskrivs att N-pyrrolidinometonitazen känns toxisk och ger upphov till svåra abstinenssymptom (Drogforum, 2023).

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 (inklusive N-pyrrolidinometonitazen) 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, 2023).

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

-

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

14. 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.

15. Referenser

- CaymanChemical. (2023). Hämtad sep 2023 från <https://www.caymanchem.com/>
- 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. (2023). *Nps discovery — new drug monograph n-pyrrolidino metonitazene*.
- Drogforum. (2023).

- EMCDDA. (2023). *European monitoring centre for drugs and drug addiction (emcdda). The european information system and database on new drugs (ednd) (login database)*. <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm>
- Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika Hämtad från http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-19921554-om-kontroll-av-narkotika_sfs-1992-1554.
- Gross, F., & Turrian, H. (1957). Benzimidazole derivatives with strong analgesic effects. *Experientia*, 13(10), 401-403. <https://doi.org/10.1007/bf02161117> (Über Benzimidazolderivate mit starker analgetischer Wirkung.)
- 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. *Archives of toxicology*, 1-49.
- Läkemedelsverket. (2023). *Läkemedelsverkets föreskrifter (lvfs 2011:10) om förteckningar över narkotika*. Hämtad från <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter?c2=0>
- NADiS. (2023). Nätverket för den aktuella drogsituationen i sverige.
- Rättsmedicinalverket. (2023). Rapport angående aktivering av μ -receptor för metonitazepyne.
- TVL. (2023). 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 Moraes, 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/acscchemneuro.1c00037>
- UNODC. (1961). *Single convention on narcotic drugs*. Hämtad september 2021 från https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/1961_Convention.html
- UNODC. (2023). *United nations office on drugs and crime (unodc). Early warning advisory on new psychoactive substances (login database)* <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- 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. (2023).