

Dato 26.04.2024

Sagsnummer: 03-0901-646

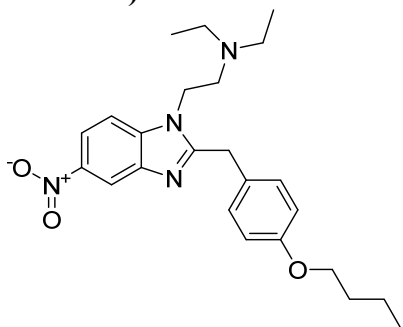
Sundheds- og Ældreministeriet  
Holbergsgade 6  
1057 København K

Att.: Lars Petersen

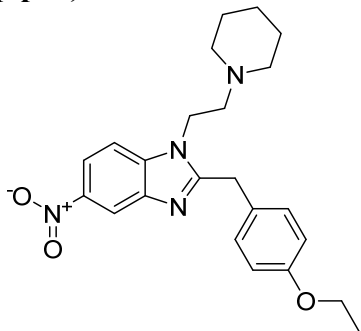
**Indstilling om optagelse af 8 syntetiske opioider (benzimidazoler) butonitazen, etonitazepipne, etomethazen, ethyleneoxynitazen, protonitazepyn, metonitazepyn, N-desethyletonitazen og N-desethylisotonitazen.**

Stoffernes kemiske navne og strukturer er:

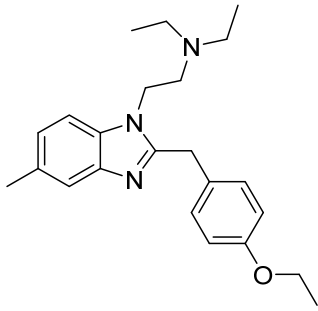
**2-(2-(4-butoxybenzyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-diethylethan-1-amine (butonitazen):**



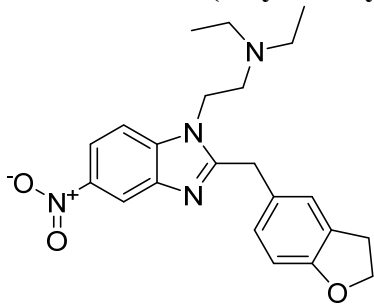
**2-(4-ethoxybenzyl)-5-nitro-1-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole (etonitazepipne):**



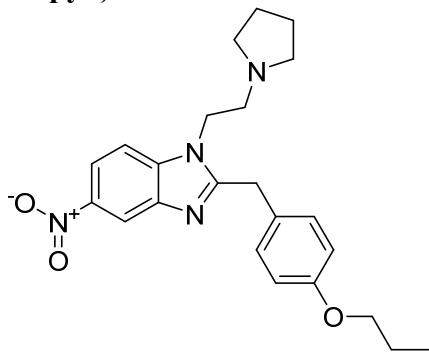
**2-(2-(4-ethoxybenzyl)-5-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-diethylethan-1-amine (etomethazen):**



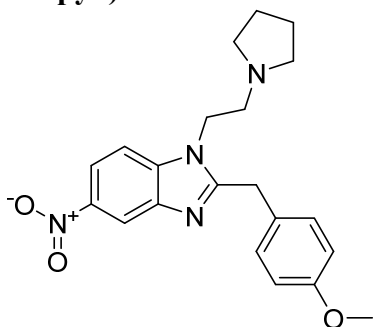
**2-(2-((2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N,N-diethylethan-1-amine (ethyleneoxynitazen):**



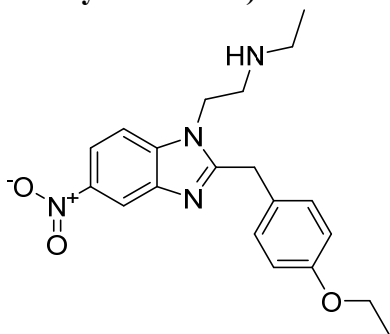
**5-nitro-2-(4-propoxybenzyl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole (protonitazepyn):**



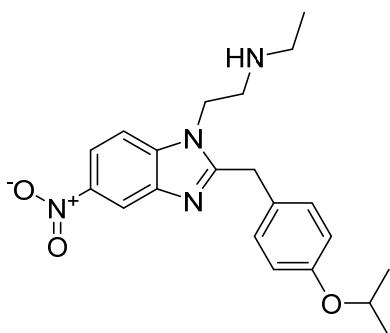
**2-(4-methoxybenzyl)-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole (metonitazepyn):**



**2-(2-(4-ethoxybenzyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-ethylethan-1-amine (N-desethyletonitazen):**



**N-ethyl-2-(2-(4-isopropoxybenzyl)-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)ethan-1-amine (N-desethylisotonitazen):**



**Beskrivelse, virkning og risici**

Opioider omfatter en stor gruppe af stoffer, der virker smertestillende og har bivirkninger i form af bl.a. eufori, bevidsthedssvækkelse og hæmning af vejrtrækningen. Ved overdosering kan opioider forårsage dødelig forgiftning som følge af bl.a. vejrtrækningsstop. Virkningerne udøves primært via binding til  $\mu$ -receptorer i centralnervesystemet. Morphin og fentanyl er henholdsvis et naturligt forekommende og syntetisk fremstillet opioid. Morphins styrke og effekt er velkendt pga. dets hyppige anvendelse til medicinsk brug, hvorfor det ofte bruges som sammenligningsgrundlag for andre opioider. Fentanyl regnes for at være ca. 100 gange så potent som morphin, hvilket vil sige, at der skal indtages en 100 gange større mængde morphin end fentanyl for at opnå samme virkning.

Butonitazen, etonitazepipne, etomethazen, ethyleneoxynitazen, protonitazepyn, metonitazepyn, N-desethyletonitazen og N-desethyl isotonitazen er syntetisk fremstillede opioider. De er ikke registrerede lægemidler til behandling af mennesker eller dyr i Danmark (og formentlig heller ikke i andre europæiske lande) Stofferne er benzimidazoler og har således en kemisk struktur, der adskiller sig fra eksempelvis morphins og fentanyls.

Butonitazen, etonitazepipne, ethyleneoxynitazen, protonitazepyn, metonitazepyn, N-desethyletonitazen og N-desethyl isotonitazen er testet i reagensglasforsøg og har vist sig at binde til og aktivere  $\mu$ -receptoren. Butonitazen aktiverede  $\mu$ -receptoren ca. ligeså potent som morphin og mindre potent end fentanyl [1], ligesom ethyleneoxynitazen aktiverede receptoren med lavere potens end fentanyl [2]. Derimod har etonitazepipne, protonitazepyn, metonitazepyn, desethyletonitazen og N-desethyl isotoni-tazen vist sig at være mere potente end fentanyl i forhold til at binde sig til  $\mu$ -receptoren [3-6] og kan derfor formodes at være meget potente opioider. Butonitazen og etonitazepipnes smertestillende effekt er bekræftet i dyreforsøg [1] [3]. For etomethazen foreligger ingen receptorbindings- eller dyreforsøg. Ethometazen har dog været nævnt i stigende grad i internetfora for stofbrugere siden 2022 [7].

## **Misbrugspotentiale**

Der er ingen data for det omfang, de heri nævnte opioider medfører rus og afhængighed. Der er et velkendt misbrugspotentiale for andre opioider som eksempelvis heroin, methadon og fentanyl, ligesom to andre benzimidazoler, etonitazen og clonitazen, bl.a. baseret på studier i mennesker, er vurderet at have misbrugspotentiale. Baseret på virkningsmekanisme og strukturel lighed med etonitazen og clonitazen, kan butonitazen, etonitazepipne, ethyleneoxynitazen, protonitazepyne, metonitazepyne, N-desethyletonitazen og N-desethyl isotonitazen formodes at have misbrugspotentiale på linje med andre opioider.

## **Akut forgiftning**

Butonitazen, etonitazepipne og protonitazepyn er påvist i afdøde personer, der har undergået retslægelig obduktion [1] [3] [5]. Det er ikke helt klart, om de har forårsaget eller medvirket til dødsfaldene, men på grund af stoffernes effekt på  $\mu$ -receptoren, må det antages, at de kan forårsage forgiftningssymptomer som andre opioider ved overdosering. Dette understøttes af, at N-desethyl isotonitazen er påvist i flere patienter indlagt med klassiske symptomer på opioidoverdosering [8]. Ethyleneoxynitazen, protonitazepyne, metonitazepyne, N-desethyletonitazen må stærkt formodes at kunne medføre samme symptomer. Symptomer på forgiftning med opioider omfatter bl.a. bevidsthedssvækkelse og hæmning af vejrtrækningen, der med stigende doser kan medføre bevidstløshed, vejrtrækningsstop og død. Da flere af de i indstillingen nævnte stoffer kan være meget potente, er der risiko for, at meget små doser kan have en udtalt effekt, hvilket giver en høj risiko for overdosering.

## **Udbredelse og regulering internationalt**

Som det eneste stof i foreliggende indstilling, er Butonitazene set i Danmark. Det drejede sig om en sag med 4 gram rødt pulver, konfiskeret i lufthavnen efter en forsendelse fra Kina. Stoffet blev indberettet til EMCDDA 21de oktober 2023. Ifølge oplysninger fra EMCDDA, er Butonitazene allerede forbudt i Finland, UK, Italien og Litauen. [9]

De øvrige benzimidazoler omfattet i foreliggende indstilling, er alle indberettet via det europæiske overvågningssystem om nye psykoaktive stoffer fra et eller flere EU-medlemslande, og er under ”intensiv” overvågning i EMCDDA. Herudover er de fleste også allerede reguleret i et eller flere EU-medlemslande eller/også i UK. [10]

## **Medicinsk og industriel brug**

Ingen af de omtalte syntetiske opioider har industriel anvendelse i Danmark. Ligeledes anvendes ingen af de omtalte syntetiske opioider i lægemidler, som er markedsført på det danske marked.

## **Lignende stoffer der allerede er omfattet af bekendtgørelsen over euforiserende stoffer.**

Flere opioider som heroin, morfin, methadon, fentanyl og flere andre er allerede anført på liste B over euforiserende stoffer. Etonitazen og clonitazen er ligeledes anført på liste B over euforiserende stoffer.

## **Indstilling**

Butonitazen, etonitazepipne, etomethazen, ethyleneoxynitazen, protonitazepyn, metonitazepyn, N-desethyletonitazen og N-desethyl isotonitazen er tilsyneladende potente syntetiske opioider, som kan antages at kunne forårsage afhængighed, toleranceudvikling og dødelige forgiftninger. Det er således Sundhedsstyrelsens vurdering på det foreliggende grundlag, at brug af stoffer omfattet i indstillingen må antages at indebære væsentlige sundhedsmæssige risici, herunder forgiftninger og død. For at dæmme op for udbredelse af stofferne som rusmidler og forebygge skader efter brug, indstiller Sundhedsstyrelsen, at stofferne optages på Bekendtgørelse om euforiserende stoffer, liste B.

Kari Grasaasen  
Chefkonsulent

## Konsulteret litteratur

1. Critical reviewreport: Butonitazene. World Health Organization, 2023: p. Expert Committee on Drug Dependence Forty-sixth Meeting Geneva, 16-20 October.
2. Vandeputte, M.M., Glatfelter, G. C., Walther, D., Ujvary, I., Iula D. M., Baumann, M. H., Stove, C. P. , When a prophecy comes true: ethyleneoxynitazene as a "prophetic" member of the emergin class of 2-benzylbenzimidazole "nitazene" synthetic opioids. Tiaft annual meeting 2023 abstract book, 2023: p. 43
3. Vandeputte, M.M., et al., First identification, chemical analysis and pharmacological characterization of N-piperidinyl etonitazene (etonitazepipne), a recent addition to the 2-benzylbenzimidazole opioid subclass. Arch Toxicol, 2022. 96(6): p. 1865-1880.
4. Vandeputte, M.M., et al., Synthesis, Chemical Characterization, and  $\mu$ -Opioid Receptor Activity Assessment of the Emerging Group of "Nitazene" 2-Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids. ACS Chem Neurosci, 2021. 12(7): p. 1241-1251.
5. CFSRE, NEW NITAZENE ANALOGUE N-PYRROLIDINO PROTONITAZENE IMPACTING DRUG MARKETS IN NORTH AMERICA AND EUROPE. Public Alert, 2023: p. [https://www.cfsre.org/images/content/reports/public\\_alerts/Public\\_Alert\\_N-Pyrrolidino\\_Protonitazene\\_230829AK.pdf](https://www.cfsre.org/images/content/reports/public_alerts/Public_Alert_N-Pyrrolidino_Protonitazene_230829AK.pdf).
6. CFSRE, Characterization & Intelligence N-Pyrrolidino Metonitazene. NPS Discovery — New Drug Monograph 2023: p. <https://www.cfsre.org/images/monographs/N-Pyrrolidino-Metonitazene-New-Drug-Monograph-NPS-Discovery-230623.pdf>.
7. system, N.d.e.w., Early signal alert: Emergence of online mentions of etomethazene. NDEWS, 2022. [https://ndews.org/?action=view&controller=email&email\\_id=347&wysija-page=1&wysijap=subscriptions](https://ndews.org/?action=view&controller=email&email_id=347&wysija-page=1&wysijap=subscriptions).
8. Pucci, M., et al., N-desethyl isotonitazene detected in polydrug users admitted to hospital in Birmingham, United Kingdom. Clin Toxicol (Phila), 2024. 62(1): p. 19-25.
9. EMCDDA. Factsheet on Butonitazene. 15.3.2024
10. EMCDDA. Fact sheets on etonitazepipne, etomethazen, ethyleneoxynitazen, protonitazepyn, metonitazepyn, N-desethyletonitazen og N-desethyl isotonitazen