

## **FORSLAG OM OPPFØRING AV EN NY GENERISK GRUPPE PÅ NARKOTIKALISTEN**

Av narkotikaforskriften § 3 fremgår det hva som regnes som narkotika:

- a) *Stoffer, droger, planter og sopper som er oppført i narkotikalistene, jf. § 4*
- b) *Salter, stereoisomere, estere og etere av stoffer oppført på narkotikalistene, forutsatt at stoffene har, eller antas å ha, psykoaktiv effekt*
- c) *Blandinger (flytende, i fast form eller i gassfase) med innhold som nevnt i bokstav a) eller b).*

På narkotikalistene oppfører Statens legemiddelverk i henhold til § 4 annet ledd første punktum «stoffer og droger som kommer inn under *Den alminnelige narkotikakonvensjon av 1961* eller *Konvensjonen om psykotrope stoffer av 1971*. I henhold til § 4 andre ledd andre punktum kan «andre stoffer, grupper av stoffer, droger, planter og sopper oppføres dersom de har, eller antas å ha, lignende effekt som de stoffer, planter og droger som kommer inn under konvensjonene».

Ved vurderingen av oppføring i henhold til § 4 første ledd vektlegger Legemiddelverket vilkårene for oppføring av stoffer i *FNs konvensjon om narkotika av 1961* og *FNs konvensjon om psykotrope stoffer av 1971* samt *Verdens helseorganisasjons retningslinjer (Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control)* som utdyper konvensjonenes vilkår.

Nitazener anses å ha liknende effekter som stoffer som hører inn under *FNs konvensjon om narkotika av 1961*; [https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1961\\_en.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf) og [Microsoft Word - YL -55th edition \(incb.org\)](#)

Statens legemiddelverk foreslår å føre opp en generisk gruppe som vil omfatte nitazener – dette vil bli gruppeoppføring nummer 12 i narkotikalistene.

Nitazener er en klasse av syntetiske opioider og vil derfor være å regne som narkotika. Det spesifiseres hvor på strukturen endringene kan foretas og hvilke endringer som kan gjøres for at stoffet skal omfattes av definisjonen.

Oppføring på narkotikalistene av en nitazengruppe medfører at stoffer som faller inn under denne gruppedefinisjonen underlegges samme kontroll som allerede oppførte stoffer.

## Om stoffgruppen

På slutten av 1950-tallet ble etonitazen og relaterte 2-benzylbenzimidazoler syntetisert med tanke på mulig bruk innen medisinsk behandling. Flere derivater ble patentert, men ingen har per i dag søkt om markedsføringstillatelse og ingen er dermed godkjent til klinisk bruk.<sup>2</sup> Nitazener har i likhet med opiatere og fentanyl, kraftige analgetiske egenskaper. Flere studier rapporterer at nitazengruppen er selektive agonister av  $\mu$ -opioidreseptoren (MOR), og dermed har morfinlignende farmakotoksikologiske egenskaper.<sup>1,2</sup>

Det har vært en bratt økning i antallet nye syntetiske opioider på det illegale markedet. Mange av disse substansene er svært potente og har følgelig høy grad av toksisitet. I perioden 2008 til 2018 utgjorde fentanylderivater hoveddelen av de nye opioid NPS (new psychoactive substances). Det resulterte i at flere og flere fentanylderivater ble kontrollert, og dermed økte etterspørselen etter ikke-fentanylderivater.<sup>2</sup> De nøyaktige farmakologiske egenskapene til nitazengruppen er fortsatt uklare, men denne gruppen av substanser har vist seg å være svært potente. Det har vært en medvirkende faktor til at legemiddelindustrien har gått bort fra denne gruppen.<sup>2,3</sup>

Allerede i 1975, advarte en kjemiker om mulig fare for at nitazener kunne komme til å erstatte heroin i misbruksammenheng.<sup>2</sup> Mars 2019 var første gang isotonitazen ble observert på det illegale markedet i Europa og Canada. Bruken av stoffene diskuteres i ulike diskusjonsfora på nett, og brukerne rapporterer ikke uventet om opioidlignende effekter.

I museforsøk er det observert at flere nitazener har større antinociseptive effekter (en form for smertestillende effekt) enn morfin. Det viser seg at den mest potente varianten, etonitazen, har 1000 ganger høyere antinociseptive effekter enn morfin.<sup>2</sup> En *in vitro*-studie ble utført for å evaluere bindingsaffiniteten til substansen *N*-pyrrolidinetonitazen (etonitazepyn) til opioidreseptorene KOR, MOR og DOR. I dette forsøket ble det benyttet radioligand-binding. Resultatene viste at  $K_i$ -verdien (inhibitory constant) for MOR var i det nanomolare området, derav har substansen høy bindingsaffinitet til reseptoren. Sammenlignet med morfin, har *N*-pyrrolidinetonitazen  $K_i$ -verdi for

---

1 István Ujváry, Rachel Christie, Michael Evans-Brown, Ana Gallegos, Rita Jorge, Joanna de Morais, and Roumen Sedefov *ACS Chemical Neuroscience* **2021** 12 (7), 1072-1092.

2 Vandeputte MM, Van Uytvanghe K, Layle NK, St Germaine DM, Iula DM, Stove CP. Synthesis, Chemical Characterization, and  $\mu$ -Opioid Receptor Activity Assessment of the Emerging Group of "Nitazene" 2-Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids. *ACS Chem Neurosci*. 2021 Apr 7;12(7):1241-1251.

3 UNODC. (2020) *The Growing Complexity of the Opioid Crisis. Global SMART Update, volume 24*. United Office on Drugs and Crime, Vienna, Austria

MOR i samme område, som vil si at det aktiverer reseptoren i like stor grad. Derimot var Ki-verdien til *N*-pyrrolidinetonitazen for MOR noe større enn for fentanyl. *N*-pyrrolidinetonitazen hadde svakere effekter ved KOR ( $\kappa$ -opioidreseptor) og DOR ( $\delta$ -opioidreseptor), og aktiverer MOR 200 ganger mer enn KOR og DOR.

I samme studie ble det utført to *in vitro* «recruitment» analyser (MOR- $\beta$ arr2 og MOR-mini-Gi) for å analysere MOR-reseptoraktiviteten til 14 ulike nitazener. Denne type analyser benyttes både for substanser som anvendes medisinsk, men også for substanser som anvendes ikke-medisinsk (misbruk). Resultatet av analysene er presentert i Figur 1, som også viser effektiv konsentrasjon (EC<sub>50</sub>) og effektiviteten (E<sub>max</sub>) sammenlignet med data for fentanyl og hydromorfon. Etonitazen og *N*-desetylisotonitazen viste de laveste EC<sub>50</sub>-verdiene, som vil si at de var de mest potente. Protonitazen viste litt høyere EC<sub>50</sub>-verdier, men fortsatt lavere verdier enn for fentanyl. Det viser hvor mye mer potent protonitazen er enn fentanyl. Ut ifra resultatene i disse to analysene, kan nitazener klassifiseres i fire kategorier: (A) - 20 ganger mer potent, (B) - 1,5-10 ganger mer potent, (C) – 2-10 ganger mer potent og (D) – 12-50 ganger mer potent enn fentanyl.<sup>2</sup>

	MOR- $\beta$ arr2			MOR-mini-Gi		
	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> (% of fentanyl)	E <sub>max</sub> (% of HM)	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> (% of fentanyl)	E <sub>max</sub> (% of HM)
1. isotonitazene	1.63 (1.17–2.28)	110 (105–115)	179 (171–187)	3.72 (2.62–5.26)	135 (129–141)	381 (363–399)
2. <i>N</i> -desetylisotonitazene	0.614 (0.377–0.985)	140 (131–149)	229 (214–243)	1.16 (0.798–1.70)	149 (141–157)	421 (399–444)
3. 4'-OH-nitazene	176 (124–250)	81.9 (76.4–87.5)	133 (125–143)	486 (329–705)	78.8 (74.2–83.6)	223 (210–236)
4. 5-aminoisotonitazene	383 (263–554)	115 (108–123)	188 (176–201)	761 (505–1119)	105 (97.3–114)	298 (275–322)
5. metonitazene	8.14 (5.12–12.8)	113 (106–121)	184 (172–197)	23.5 (17.7–31.4)	121 (115–126)	340 (326–355)
6. etonitazene	0.661 (0.338–1.26)	134 (122–146)	219 (199–238)	1.71 (1.23–2.42)	141 (134–148)	397 (378–417)
7. <i>N</i> -desetyletonitazene	1.81 (1.14–2.94)	101 (94.7–107)	164 (154–175)	6.38 (4.64–8.67)	123 (118–129)	348 (333–365)
8. protonitazene	3.95 (2.78–5.60)	107 (102–111)	174 (165–182)	10.4 (7.29–14.7)	129 (123–136)	365 (347–384)
9. butonitazene	36.2 (20.2–63.9)	103 (92.8–113)	167 (151–184)	73.5 (46.9–112)	124 (114–134)	349 (321–378)
10. clonitazene	140 (93.6–210)	106 (98.0–114)	173 (160–187)	338 (204–559)	107 (100–115)	303 (282–326)
11. flunitazene	377 (295–481)	118 (113–124)	192 (183–202)	827 (618–1094)	90.2 (84.7–96.0)	255 (239–271)
12. isotodesnitazene	34.8 (22.1–54.4)	94.9 (88.1–102)	155 (144–166)	142 (105–191)	109 (103–116)	309 (292–327)
13. metodesnitazene	548 (365–811)	91.2 (85.1–97.5)	149 (139–159)	1693 (1223–2358)	79.3 (73.9–85.4)	224 (209–241)
14. etodesnitazene	54.9 (36.1–82.0)	96.8 (90.2–103)	158 (147–169)	164 (119–229)	97.6 (92.5–103)	276 (261–290)
morphine	338 (239–478)	71.9 (68.3–75.4)	117 (111–123)	385 (247–593)	42.8 (40.6–45.0)	121 (115–127)
fentanyl	14.4 (11.5–18.0)	100 (96.5–103)	163 (157–169)	34.6 (25.0–47.7)	100 (94.8–105)	282 (268–298)
hydromorphone	36.2 (27.9–47.0)	61.3 (58.9–63.8)	100 (95.9–104)	49.3 (29.2–80.4)	35.3 (32.7–38.1)	100 (92.3–108)

<sup>a</sup>95% confidence intervals are shown in parentheses.

Figur 1: Oversikt over EC<sub>50</sub> (potent) og Effektivitet (E<sub>max</sub>) relativt til fentanyl og hydromorfon.<sup>2</sup>

Videre ble det også rapportert i *in vitro*-studier at *N*-pyrrolidinetonitazen er over 800 ganger mer potent enn morfin og over 40 ganger mer potent enn fentanyl. I en *in vivo*-studie for anti-nociseptiv effekt utført i rotter, ble det rapportert at *N*-pyrrolidinetonitazen er 10 ganger mer potent enn fentanyl, og 2000 ganger mer potent enn morfin.<sup>4</sup>

4 Vandeputte MM, Krotulski AJ, Walther D, Glatfelder GC, Papsun D, Walton SE, Logan BK, Baumann MH, Stove CP. Pharmacological evaluation and forensic case series of *N*-pyrrolidino etonitazene (etonitazepyne), a newly emerging 2-benzylbenzimidazole 'nitazene' synthetic opioid. Arch Toxicol. 2022 Jun;96(6):1845-1863.

Såkalte designer drugs er under konstant utvikling, og nye varianter dukker til stadighet opp på markedet. Ved å foreta en generisk gruppeoppføring av nitazener, vil derivater anses som omfattet av narkotikadefinisjonen fra det øyeblikket de fremstilles. Dermed kan slike stoffer reguleres fortløpende, lovverket vil ligge mindre i bakkant og bruken kan forhåpentligvis minimeres.

I forbindelse med presentasjonen av FNs narkotikakontrollråds (INCB) årsrapport for 2010, ble det gitt følgende anbefalinger: *“In the interest of public health, government should place these substances under national control, in order to be able to prosecute the individuals involved in their manufacture and distribution. Where possible, the Board recommends that Governments consider generic scheduling to control entire groups of such substances.”*<sup>5</sup>

INCBs anbefaling om generiske grupper dreier seg om de nye helseskadelige psykoaktive stoffene som det dukker opp stadig flere av. Disse stoffene fremstilles ofte ved at det gjøres en liten endring av molekylstrukturen til et stoff som allerede er oppført på narkotikalistene. Endringen gjør at man får et nytt stoff som ofte har samme eller svært like egenskaper som regulerte stoffer, men på grunn av den lille endringen i molekylstrukturen, er stoffet ikke omfattet av narkotikadefinisjonen. Siden et slikt nytt stoff ikke omfattes av narkotikadefinisjonen, kan leverandørene, til ukjent risiko for brukernes helse, tilvirke og selge stoffene uten å risikere straff for brudd på narkotikaregelverket, men de vil kunne straffes for brudd på legemiddelregelverket.

Også Stortingets Prop. 15 S (2015–2016) - Opptrappingsplanen for rusfeltet (2016–2020), omtaler problematikken rundt nye psykoaktive stoffer (NPS) og utfordringene ved den kontinuerlige utviklingen av nye, potente stoffer.<sup>6</sup>

Nitazener antas å være svært potente selv ved lave doser og ha stort misbrukspotensiale. Legemiddelverket kjenner ikke til at noen av disse stoffene anvendes medisinsk. Det foreligger derfor i de fleste tilfeller heller ingen kjent dosering, og kombinert med at stoffene antas å være svært potente selv ved lave doser, vil dette øke faren for overdoser. Bivirkningsprofilen antas å være lik fentanyl og selv svært lave doser kan medføre respirasjonsstans.

Allerede oppførte stoffer tilhørende de nevnte stoffgruppene vil fortsatt bli stående oppført som enkeltstoffer i narkotikalistene. Stoffe som FNs narkotikakommisjon i fremtiden vedtar å oppføre i

---

<sup>5</sup> [04\\_Designer\\_Drugs\\_PressKitE.pdf \(incb.org\)](#)

<sup>6</sup> [Prop. 15 S \(2015–2016\) - regjeringen.no](#)

FN-konvensjonens lister, vil bli oppført som enkeltstoffer også i den norske listen. Oppføring ved navns nevning av enkeltstoffer som omfattes av gruppe definisjonen vil skje fortløpende.

### **Om enkeltstoffer i nitazengruppen**

Ekspertkomiteen for avhengighet i Verdens helseorganisasjon (WHO) har utarbeidet «Critical reviews» på tre ulike enkeltstoffer i nitazengruppen, ettersom illegal produksjon av disse substansene utgjør en risiko for folkehelsen. WHO har oversendt et forslag til FNs narkotikakommisjon (Commission on Narcotic Drugs, CND) om oppføring av de tre enkeltstoffene protonitazen, etazen og etonitazepyn under Narkotikakonvensjonen: [45th-ecdd-ung-letter.pdf \(who.int\)](#)

Forslaget vil bli behandlet i Narkotikakommisjonens møte i mars.

### **Protonitazen**

Protonitazen er en kjemisk beslektet med metonitazen og clonitazen, og er en isomer av isotonitazen som er internasjonalt kontrollerte narkotiske stoffer.<sup>1</sup> Substansen er en full  $\mu$ -opioidreseptoragonist som anses å være mer potent enn morfin og like potent som fentanyl. Protonitazen har et forventet avhengighetsnivå som er identisk med morfin og fentanyl.<sup>7</sup> Substansen faller inn under nitazengruppen og har blitt mye omtalt i norsk media høsten 2022. Det var den nasjonale behandlingstjenesten for CBRNE-medisin (CBRNE-senteret) ved Oslo universitetssykehus som meldte om at substansen var påvist i Norge ved flere tilfeller.<sup>8,9</sup> Det ble meldt om at stoffet inntas på mange ulike måter, blant annet i form av neseppray. Det ble også meldt at substansen selv i liten dose kunne gi livstruende effekter som respirasjonsstans og hjertestans. I oktober 2022 ble det rapportert ett dødsfall forårsaket av en overdose av protonitazen.<sup>10</sup> Substansen har verken godkjent terapeutisk bruk i human eller veterinær medisin. Bruk og effekter av protonitazen er diskutert på flere nettfora. Dette medfører at informasjonen er lett tilgjengelig og dermed potensielt har stor spredningsfare, noe som kan føre til en økning i bruken.

---

7 [Annex 1. 45th WHO ECDD summary assessments, findings and recommendations, 10–13 October 2022](#)

8 [Farlig stoff i omløp - Oslo universitetssykehus \(oslo-universitetssykehus.no\)](#)

9 [Nasjonal behandlingstjeneste for CBRNE-medisin \(CBRNE-senteret\) - Oslo universitetssykehus \(oslo-universitetssykehus.no\)](#)

10 [20-åring døde etter inntak av nytt, livsfarlig rusmiddel – NRK Oslo og Viken – Lokale nyheter, TV og radio](#)

## **Etazen (etodesnitazen)**

Drug Enforcement Administration (DEA) i USA utførte prekliniske studier på 7 ulike benzimidazol-opioider, blant annet etazen. DEA rapporterte at etazen har stort potensiale for misbruk ettersom substansen har farmakologiske og strukturelle likheter med clonitazen, etonitazen og isotonitazen. De to sist nevnte substansene er kontrollert i Schedule 1 under *Den alminnelige narkotikakonvensjonen av 1961*. Det ble rapportert at etazen, som er en opioidagonist, binder mer potent til  $\mu$ -opioidreseptoren (MOR) enn morfin og i lignende grad som fentanyl. Det er allerede godt etablert at potente  $\mu$ -opioidreseptoragonister har et høyt potensial for misbruk og avhengighet.<sup>11</sup> Etazen gir en analgetisk effekt på likt nivå med fentanyl og morfin. Stoffet har like høyt potensiale for avhengighet som andre opioider, blant annet fentanyl og morfin.<sup>7</sup> Stoffet er verken brukt til medisinsk eller industrielt formål, men er tatt i bruk som referansemateriell i forskning.<sup>11</sup>

## **Etonitazepyn (*N*-pyrrolidinetonitazen)**

Etonitazepyn, også kjent som *N*-pyrrolidinetonitazen, har strukturelle likheter med etonitazen som allerede er kontrollert som narkotika internasjonalt. Det har blitt vist i studier at stoffet er en potent full agonist av  $\mu$ -opioidreseptoren (MOR) og derfor er det forventet at det er like avhengighetsskapende som morfin og fentanyl. I dyrestudier har stoffet gitt en effekt som er sammenlignbar med morfin, fentanyl og isotonitazen, men som faktisk er mer potent.<sup>7</sup> Stoffet er verken brukt til medisinsk eller industrielt formål, men er tatt i bruk som referansemateriell i forskning.

## **Internasjonal vurdering og regulering**

Fire benzimidazol-opioider (nitazener) er allerede oppført som narkotika i *Den alminnelige narkotikakonvensjonen av 1961*. De fire substansene som er oppført er clonitazen, etonitazen, isotonitazen og metonitazen. WHO har gjort en vurdering av blant annet protonitazen, etazen (etodesnitazen) og etonitazepyn (*N*-pyrrolidinetonitazen). Disse stoffene som produseres ulovlig har fått oppmerksomhet av WHO ettersom de kan utgjøre en risiko for folkehelsen. Protonitazen er kontrollert som narkotika i Schedule 1 i USA. Etazen og etonitazepyn er kontrollert som narkotika i Schedule 1 i Canada og er midlertidig kontrollert som narkotika i Schedule 1 i USA. Flere beslag i noen europeiske land har blitt rapportert av Det europeiske overvåkingscenteret for narkotika og narkotikamisbruk (EMCDDA). Både i USA og i Europa har det blitt rapportert flere dødsfall

---

<sup>11</sup> [2021-26263.pdf \(federalregister.gov\)](#)

forårsaket av nitazener. Siden 2019 har det vært rapportert 250 dødsfall i USA. Det er fortsatt mange nitazenderivater som ikke er kontrollert på verdensbasis.<sup>2,12</sup>

### **Psykoaktiv effekt**

Når det gjelder enkeltstoffer er det i de fleste tilfellene mulig å fastslå om stoffet har psykoaktiv effekt. Det samme er ikke tilfelle for alle stoffer i en stoffgruppe. Man kan ikke vite med sikkerhet om alle tenkelige stoffer i en stoffgruppe har psykoaktiv effekt, selv om det ut fra stoffgruppens kjemiske struktur er sannsynlig at de har det. For mange av de nye stoffene som dukker opp på misbruksmarkedet foreligger det lite dokumentasjon, eksempelvis med hensyn til psykoaktiv effekt. Opplysningene om effekt vil kunne være begrenset til brukernes egne observasjoner, samt opplysninger om andre stoffer i samme gruppe. At psykoaktiv effekt ikke med sikkerhet kan fastslås er årsaken til at det i ny narkotikadefinisjon ikke stilles et absolutt krav om psykoaktiv effekt for at et stoff skal kunne føres opp på narkotikalistene/defineres som narkotika. Dette fremgår av § 3 første ledd bokstav b) og § 4 andre ledd annet punktum hvor vilkåret er «.. *har, eller antas å ha psykoaktiv effekt*».

Når hele grupper av ensartede stoffer føres opp på narkotikalistene, kan det altså ikke utelukkes at det innenfor en stoffgruppe vil kunne finnes stoff som, når det fremstilles, viser seg ikke å ha psykoaktiv effekt. Følgelig vil det kunne skje at en person idømmes straff for befatning med et stoff som, i ettertid og ved nærmere vurdering, viser seg ikke å ha psykoaktiv effekt. Legemiddelverket mener at hensikten med bestemmelsen, som blant annet er å forsøke å begrense narkotikamisbruk, veier tyngre enn det forhold at man risikerer å straffe en person for befatning med et stoff som vedkommende trodde hadde psykoaktiv effekt, men som likevel viser seg ikke å ha det.

Dersom et stoff i en stoffgruppe ikke har psykoaktiv effekt, kan stoffet unntas fra gruppen. Om et stoff er unntatt fra gruppen vil i så fall fremgå av narkotikalistene. Inntil stoffet er unntatt vil det være å anse som narkotika.

---

<sup>12</sup> [ACMD advice on 2-benzyl benzimidazole and piperidine benzimidazolone opioids](#)

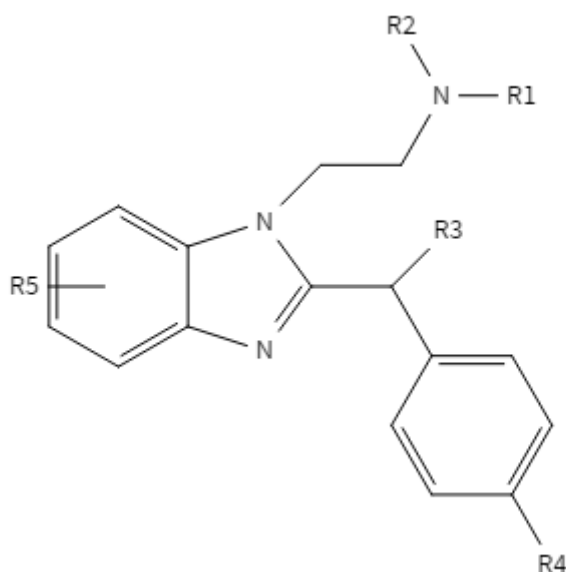
## Forslag om oppføring av ny generisk gruppe i narkotikalisten.

Det foreslås å føre opp en generisk nitazengruppe på narkotikalisten som medfører at stoffer som faller inn under denne gruppedefinisjonen underlegges samme kontroll som allerede oppførte stoffer.

### 12. Nitazen-gruppe

Enhver kjemisk forbindelse som er avledet av benzimidazol ved en eller flere av følgende endringer:

- Substitusjon på det alifatiske nitrogenatomet med enten H eller alkyl ( $R^1$ ) eller alkyl ( $R^2$ ). Nitrogenatomet kan også være inkludert i en syklisk struktur.
- Substitusjon på alfa-karbonet i benzylgruppen med enten H, alkyl eller karboksamid ( $R^3$ ).
- Substitusjon i 4-posisjon i benzylringen med enten H, alkoksy, hydroksey, halogen, alkyl, alkylthio eller acetoksy ( $R^4$ ).
- Substitusjon i benzimidazolringen med enten H, nitro, amino eller alkyl ( $R^5$ ).



$R^1$  = H, alkyl

$R^2$  = alkyl

$R^1R^2$  N kan også stå for en nitrogenheterocykel

$R^3$  = H, alkyl, karboksamid

$R^4$  = H, alkoksy, hydroksey, halogen, alkyl, alkylthio, acetoksy

$R^5$  = H, nitro, amino, alkyl