

Flualprazolam

1. Namn, gatunamn, synonymer, CAS-nr

IUPAC: 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine

Kemiska namn: 6-(2-fluorofenyl)-8-kloro-1-metyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin

Kortnamn: Flualprazolam

CAS: 28910-91-0

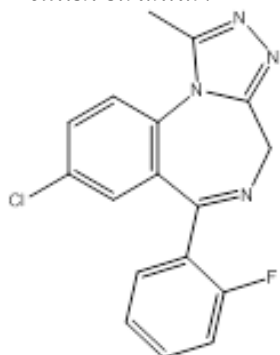
Övriga namn: Ro 11-5073/000

(EMCDDA, 2018; Scifinder, 2018)

2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

Summaformel: C₁₇H₁₂ClFN₄

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Bensodiazepiner.

Strukturlika substanser: Alprazolam som är internationellt reglerad (Läkemedelsverket, 2018) samt etizolam och bromazolam som är narkotikareglerade sedan tidigare (*Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (SFS 2018:115)*)

Flualprazolam är en triazolobenzodiazepin och ett 2-fluoroderivat av alprazolam.

(EMCDDA, 2018)

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: -

Molekylvikt (g/mol): 326,76

Kokpunkt (°C): 509,8±60,0 (beräknad)

Densitet (g/cm³): 1,43±0,1 (beräknad)

Föreningar/blandningar: Förekommer främst som tabletter, men även som pulver och blotters.

(EMCDDA, 2018; Scifinder, 2018)

4. Framställning

Framställning av flualprazolam finns beskrivet i den vetenskapliga litteraturen (Fustero, Gonzalez, & del Pozo, 2006; Hester Jr, Rudzik, & Kamdar, 1971).

5. Verkningsmekanismer, effekter

a) Substansspecifika

Vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism samt farmakologiska och toxiska effekter av flualprazolam finns.

- En *in vivo*-studie på möss som undersökte den CNS-depressiva aktiviteten hos 17 olika 6-fenyl-4H-s-triazolo[4,3-u][1,4]bensodiazepiner. Resultaten visade bl.a. att flualprazolam hade CNS-depressiv effekt och överlag var flera gånger (upptill 70) mer potent än diazepam avseende sederande, kramplösande och lugnande effekter. I vissa av de farmakologiska testerna var flualprazolam aktiv i doser lägre än 10 µg/kg (Hester Jr et al., 1971).

Användare på drogforum beskriver flualprazolam som sederande, ångstdämpande, lugnande, muskelavslappande, antikonvulsant, euforisk och hjälpande vid sömnbesvär. Vidare förekommer uppmaningar om försiktighet och varningar, då flualprazolam uppges vara väldigt potent. Flualprazolam uppges vara mer potent än alprazolam (Drogforum, 2018).

b) Gruppsspecifika

Bensodiazepiner verkar genom en positiv allosterisk modulering av γ -aminobutyric acid typ A ($GABA_A$)-receptorer, vilka är ligandstyrda jonkanaler som aktiveras endogent av GABA, den huvudsakliga inhiberande neurotransmittorn i centrala nervsystemet (CNS). $GABA_A$ -receptorn är uppbyggd av 5 subenheter, och olika kombinationer ger olika $GABA_A$ -receptor isoformer med olika farmakologiska egenskaper (Griffin, Kaye, Bueno, & Kaye, 2013).

Bensodiazepiner har använts kliniskt sedan 1960-talet på grund av dess anxiolytiska, sedativa-hypnotiska, antikonvulsiva och muskelavslappande effekter (Borea & Bonora, 1983). Bensodiazepiners missbrukarpotential uppmärksammades tidigt och ledde till att 35 bensodiazepiner reglerades i Förenta Nationernas 1971 års psykotropkonvention. Utöver den inneboende avslappande och den milda euforiserande effekten används benzodiazepiner ofta i kombination med andra droger för att förlänga, förstärka eller balansera upp andra drogers effekt (Cole & Chiarello, 1990). Dessutom kan tolerans och beroende kan uppstå bara veckor efter användning har påbörjats (EMCDDA, 2018).

6. Dokumenterad förekomst

a) Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige

Uppgiftslämnare	2017	2018 (till mitten av april)
Nationellt forensiskt centrum	8 (tabletter, blotters)	286 (tabletter)
Rättsmedicinalverket	0	8 (dödsfall, blandintoxikationer)
Tullverkets laboratorium	0	1 (pulver)
Giftinformationscentralen	3 (sjukhus)	20 (sjukhus)

(GIC, 2018; NFC, 2018; RMV, 2018; TVL, 2018)

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

b) EMCDDA

Formellt noterad av Sverige, Slovenien och Finland under 2018 (EMCDDA, 2018).

c) UNODC

Information saknas.

d) Medicinsk, vetenskaplig och industriell användning

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

7. Beredning, exponering, administrering, dos

Personer som skriver på drogforum på internet berättar om intag av flualprazolam i varierande mängder från 0,25 mg. Användare på drogforum uppmanar till försiktighet och rekommenderar doser på max 0,25 mg för brukare som saknar eller har låg tolerans av bensodiazepiner (Drogforum, 2018).

Administreringsvägar som nämns är oralt och sublinguallt (Drogforum, 2018).

Flualprazolam säljs främst som tablett om ca 0,25 - 1 mg (Webshop, 2018).

Missbruksdos för icke-tillvänd brukare är okänd.

8. Kombinationsmissbruk

Flualprazolam beskrivs användas efter bruk av centralstimulerade substanser för att "landa" och kunna sova (Drogforum, 2018).

9. Hälsorisker

b) Substansspecifika

Giftinformationscentralen har haft 23 sjukhusfall med flualprazolam. I många fall var patienten trött slö och sludrig (GIC, 2018).

Rättsmedicinalverket har i åtta obduktionsärenden påvisat fynd av flualprazolam. Samtliga fall är blandintoxikationer och dödsorsaken är ännu inte fastställd (RMV, 2018).

Negativa effekter som nämns på drogforum efter intag av flualprazolam är minnesförlust, yrsel, att agera omedvetet, njursmärta och njurbesvär (Drogforum, 2018).

b) Gruppsspecifika

Bruk av bensodiazepiner innebär risk för tolerans, beroende, åldersrelaterade fysiologiska förändringar och interaktion med andra droger och läkemedel (Griffin et al., 2013). Kombinationsmissbruk av bensodiazepiner med andra

CNS-depressiva medel såsom opioider eller alkohol ökar risken för fatal överdos (Longo & Johnson, 2000). Det finns risk för utveckling av korsberoende till andra bensodiazepiner. Tolerans och beroende kan utvecklas efter bara några veckors användning (EMCDDA, 2018).

Med den spridningsmöjlighet som finns i och med försäljning via webshoppar och utbyte av information på nätdrogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen flualprazolam kan påverka folkhälsan negativt och medföra sociala problem. I en samlad bedömning utifrån information från expertnätverk (NADiS) är att trenden för användning av designade benzodiazepiner ökar och att det finns ett intresse att inhandla och bruka lagliga psykoaktiva substanser. Därmed finns ett samhällsbekymmer som är kopplat till benzodiazepiners potential för beroende och missbruk (Longo & Johnson, 2000; NADiS, 2018).

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

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 6-(2-fluorofenyl)-8-kloro-1-metyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin förklaras som narkotika:

- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har euforiska effekter eller beroendeframkallande egenskaper.
- Tillgängligt underlag ger stöd för att ämnet har hälsofarliga egenskaper.
- Missbruk förekommer och kan komma att öka i Sverige.

För att förhindra negativa konsekvenser rekommenderar Folkhälsomyndigheten att 6-(2-fluorofenyl)-8-kloro-1-metyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin *med kortnamn* flualprazolam förs upp på Förordningen (1992:1554) om kontroll av narkotika.

14. Notifiera EU-kommissionen

Risken för att produkter styrs över till den oreglerade svenska marknaden samt den snabba 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

Borea, P. A., & Bonora, A. (1983). Brain receptor binding and lipophilic character of benzodiazepines. *Biochemical pharmacology*, 32(4), 603-607.

Cole, J. O., & Chiarello, R. J. (1990). The benzodiazepines as drugs of abuse. *Journal of psychiatric research*, 24, 135-144.

Drogforum. (2018). Information inhämtat mars/april 2018.

EMCDDA. (2018). Retrieved from <https://ednd.emcdda.europa.eu/html.cfm/>

Fustero, S., Gonzalez, J., & del Pozo, C. (2006). 1,4-Benzodiazepine N-nitrosoamidines: useful intermediates in the synthesis of tricyclic benzodiazepines. *Molecules*, 11(8), 583-588.

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika (SFS 2018:115).

GIC. (2018). Giftinformationscentralen.

Griffin, C. E., Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *The Ochsner Journal*, 13(2), 214-223. doi:10.1043/1524-5012-13.2.214

Hester Jr, J. B., Rudzik, A. D., & Kamdar, B. V. (1971). 6-Phenyl-4H-s-triazolo [4, 3-a][1, 4] benzodiazepines which have central nervous system depressant activity. *Journal of medicinal chemistry*, 14(11), 1078-1081.

Longo, L. P., & Johnson, B. (2000). Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. *American family physician*, 61(7), 2121-2128.

Läkemedelsverket. (2018). *Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:10) om förteckningar över narkotika.* Retrieved from https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011-10.pdf.

NADiS. (2018). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.

NFC. (2018). Nationellt forensiskt centrum.

RMV. (2018). Rättsmedicinalverket.

Scifinder. (2018). Retrieved from <https://scifinder.cas.org/>

TVL. (2018). Tullverkets laboratorium.

Webshop. (2018). Information inhämtat mars/april 2018.