

## Nitrazolam

### 1. Namn, gatanamn, synonymer, CAS-nr

*IUPAC:* 1-methyl-8-nitro-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine

*Kemiska namn:* 6-fenyl-1-metyl-8-nitro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin

*Kortnamn:* Nitrazolam

*CAS:* 28910-99-8

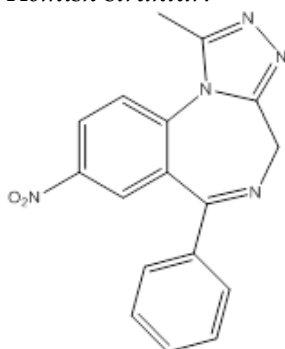
*Övriga namn:* -

([EMCDDA, 2018](#))

### 2. Summaformel, kemisk struktur, strukturlika substanser

*Summaformel:* C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

*Kemisk struktur:*



*Grupptillhörighet:* Bensodiazepiner.

*Strukturlika substanser:* Klonazolam som är narkotikareglerad sedan tidigare ([Förordning \(1992:1554\) om kontroll av narkotika \(SFS 2018:115\)](#)).

Nitrazolam är en triazolobenzodiazepin. Nitrazolam skiljer sig från klonazolam genom avsaknaden av en kloratom i fenylingen.

([EMCDDA, 2018](#))

### 3. Fysikaliska data

*Fysikaliskt tillstånd:* -

*Molekylvikt (g/mol):* 319,32

*Kokpunkt (°C):* 550,2±60,0 (beräknad)

*Densitet (g/cm<sup>3</sup>):* 1,44±0,1 (beräknad)

*Föreningar/blandningar:* Förekommer främst som tabletter.

([EMCDDA, 2018](#); [Scifinder, 2018](#))

### 4. Framställning

Framställning av nitrazolam finns beskrivet i den vetenskapliga litteraturen ([Hester Jr, Rudzik, & Kamdar, 1971](#)).

### 5. Verkningsmekanismer, effekter

#### *a) Substansspecifika*

Vetenskapliga publikationer angående verkningsmekanism samt farmakologiska och toxiska effekter av nitrazolam 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 nitrazolam hade CNS-depressiv effekt och överlag var flera gånger (upptill 28) mer potent än diazepam avseende sederande, kramplösande och lugnande effekter ([Hester Jr et al., 1971](#)).
- En *in vivo*-studie på möss och råttor undersökte den CNS-depressiva aktiviteten hos 18 bensodiazepiner och jämförde de med 5 kontrollsubstanter (klordiazepoxid, diazepam, oxazepam, nitrazepam och medazepam). Resultaten visade att nitrazolam hade antikonvulsant, muskelavslappande, lugnande och sederande effekt. Nitrazolam var en av de mest potenta substanserna och var bl.a. mer potent än både diazepam och nitrazepam i flera tester ([Nakajima, Hattori, & Nagawa, 1971](#)).
- En *in silico*-studie predikterade med hjälp av QSAR-modellering att nitrazolam binder till  $\gamma$ -aminobutyric acid typ A (GABA<sub>A</sub>)-receptorn ([Waters, Manchester, Maskell, Haegeman, & Haider, 2017](#)).

Användare på drogforum beskriver nitrazolam som sederande, ångstdämpande, lugnande, muskelavslappande, euforisk och hjälpare vid sömnbesvär. Den uppges även ge en varm känsla i kroppen, social anpassning och ett starkt "benso-rus" ([Drogforum, 2018](#)).

#### b) Grupp-specifika

Bensodiazepiner verkar genom en positiv allosterisk modulering av GABA<sub>A</sub>-receptorer, vilka är ligandstyrda jonkanaler som aktiveras endogent av GABA, den huvudsakliga inhiberande neurotransmittorn i centrala nervsystemet (CNS). GABA<sub>A</sub>-receptorn är uppbyggd av 5 subenheter, och olika kombinationer ger olika GABA<sub>A</sub>-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

e) *Rapporterad förekomst (antal ärenden) i Sverige*

f)

Uppgiftslämnare	2017	2018 (till mitten av april)
Nationellt forensiskt centrum	26 (pulver)	54 (52 tabletter, 2 pulver)
Rättsmedicinalverket	0	0
Tullverkets laboratorium	0	2 (pulver)
Giftinformationscentralen	0	0

([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 Tyskland 2015, Irland 2016, Sverige 2017 och Norge 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 nitrazolam i varierande mängder. Användare på drogforum uppmanar till försiktighet och rekommenderar doser på max 0,5-1 mg för brukare som saknar eller har låg tolerans av bensodiazepiner ([Drogforum, 2018](#)).

Administreringsvägar som nämns är oralt, nasalt och sublinguallt ([Drogforum, 2018](#)).

Nitrazolam säljs främst som tabletter om ca 2 mg ([Webshop, 2018](#)).

Missbruksdos för icke-tillvand brukare är okänd.

## 8. Kombinationsmissbruk

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

## 9. Hälsorisker

*a) Substansspecifika*

Negativa effekter som nämns på drogforum efter intag av nitrazolam är trötthet, slöhet, virrighet, yrsel, glömska, illamående och motoriska svårigheter ([Drogforum, 2018](#)).

*b) Gruppsspecifika*

Bruk av bensodiazepiner kan påverka sinnesstämningen och eftersom tolerans och beroende kan uppkomma snabbt efter påbörjad användning finns risken att dosen trappas upp samt att ett drogsökande beteende utlöses. 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 nät drogforum i det svenska samhället kan det inte bortses från att drogen nitrazolam 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. Reglerad i Lettland och Litauen ([EMCDDA, 2018](#)).

#### 12. Övrig information

-

#### 13. Rekommendation

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att 6-fenyl-1-metyl-8-nitro-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-fenyl-1-metyl-8-nitro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]bensodiazepin *med kortnamn* nitrazolam 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/>
- 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.
- NADiS. (2018). Nätverket för den aktuella drogsituationen i Sverige.
- Nakajima, R., Hattori, C., & Nagawa, Y. (1971). STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF s-TRIAZOLO 1, 4-BENZODIAZEPINES IN CENTRAL NERVOUS DEPRESSANT ACTION. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 21(4), 489-495.
- NFC. (2018). Nationellt forensiskt centrum.
- RMV. (2018). Rättsmedicinalverket.
- Scifinder. (2018). Retrieved from <https://scifinder.cas.org/>
- TVL. (2018). Tullverkets laboratorium.
- Waters, L., Manchester, K. R., Maskell, P. D., Haegeman, C., & Haider, S. (2017). The use of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) model to predict GABA-A receptor binding of newly emerging benzodiazepines. *Science & Justice*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.scijus.2017.12.004>
- Webshop. (2018). Information inhämtat mars/april 2018.