

## Norfludiazepam

### 1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

c) Ämnet

INN benämning: Ej tillämpligt

IUPAC namn: 5-(2-fluorofenyl)-7-kloro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Andra kemiska namn: 7-klor-5-(2-fluorofenyl)-1H-benso[e][1,4]diazepin-2(3H)-on; descarbethoxyflazepate; N-desalkyl-2-oxoquazepam

Andra namn: Norfludiazepam, CM 7116, CM-7116, norflurazepam, norflutoprazepam, Ro 5-3367, N-desalkylflurazepam

CAS nr: 2886-65-9

d) Läkemedelsberedningar

Namn: Inget läkemedel godkänt i Sverige

Styrkor: Ej tillämpligt

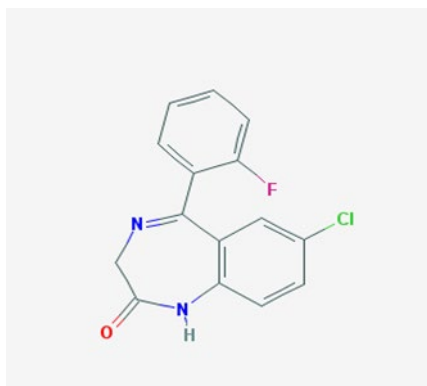
ATC-kod: Ej tillämpligt

### 2. Summaformel, kemisk struktur

Summaformel:  $C_{15}H_{10}ClFN_2O$

Stereoisomerer: Inga funna

Kemisk struktur:



(Norfludiazepam, NIH, PubChem)

Grupptillhörighet: Benzodiazepiner

### 3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: Fast, offwhite, luktfri (British Pharmacopoeia)

Molekylvikt (g/mol): 288.706

Löslighet: Ingen information kan hittas

Smältpunkt (°C): 203-206

Kokpunkt (°C): 454.0±45.0 \*

Densitet (g/cm<sup>3</sup>): 1.39±0.1 \*

\*Scifinder (se referenslista), uppskattat värde mha Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02 (© 1994-2017 ACD/Labs).

#### **4. Framställning**

Ingen kan hittas. Norfludiazepam kan dock användas (beskrivet i rapport från American chemical society, ACS: "230th ACS National Meeting, Washington, augusti-september 2005"), som prekursor vid framställning av midazolam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention IV), godkänd som läkemedel i Sverige, främst för användning vid sedering samt premedicinering, induktion och underhåll vid anestesi samt som lugnande och sömngivande läkemedel vid narkos (injektionsvätska).

#### **5. Verkningsmekanismer, effekter**

Bensodiazepiner är substanser som verkar genom att binda till bensodiazepinreceptorer och därigenom modulera effekten av det hämmande signalämnet GABA på GABA<sub>A</sub>receptorn. Detta resulterar i att effekten av GABA förstärks vilket kan orsaka hypnotiska, sedativa, ångestdämpande, muskelavslappande och antikonvulsiva effekter. Norfludiazepam är en bensodiazepin som binder till bensodiazepinreceptorerna BZ<sub>1</sub> och BZ<sub>2</sub> (Nikaido och Ellinwood, 1987). Substansen är strukturellt lik diazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention IV).

Norfludiazepam är den huvudsakliga aktiva metaboliten till flurazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention IV), som är godkänd i USA och nyligen avregistrerad på Island som sömnläkemedel (Dalmanc, Dalmanc), samt flutoprazepam. Dessutom är norfludiazepam farmakologiskt aktiv metabolit till substanserna fludiazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention IV), quazepam och etylloflazepat (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention IV) (Riva et al., 1981; Barzaghi et al., 1989; Descotes J ed. 1996; Nikaido and Ellinwood., 1987; Descotes J ed. 1996; Kamijo et al., 2005).

Farmakokinetiskt har norfludiazepam visat sig ha en lång halveringstid. I litteraturen beskrivs halveringstider i plasma/serum på 47-120 timmar (Nikaido och Ellinwood, 1987; Barzaghi et al., 1989; Riva et al., 1981; Stoudemire A, Fogel B.S., 1993). På grund av den långa halveringstiden ackumuleras norfludiazepam i blod och vävnad vid upprepat intag vilket ger en förlängd substans effekt (Johnson, G.E, 2002; Ellenhorn M.J. and Barceloux D.G., 1988). Norfludiazepam har också visat sig ha hög proteinbindning, 97% (Seyffart G., 1991). De data som finns i litteraturen rörande farmakokinetiska parametrar för norfludiazepam ingår i studier där det primära syftet är att studera substanser för vilka norfludiazepam är metabolit. Enskilda studier på farmakokinetik samt farmakologi vid intag av norfludiazepam kan inte hittas.

Effekter av norfludiazepam som rapporterats på svenska och utländska internetfora som Flashback och Bluelight är ångestdämpning, muskelavslappning, insomnings- och ruseffekter samt en humörlöftande effekt. Substansen beskrivs både som verkningslös samt som den bästa bensodiazepinen som testats. (Flashback.org, Bluelight.org). Norfludiazepam

jämförs på Flashback med substanser som diazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention IV), etizolam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV), och flunitrazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning II, 1971 års psykotropkonvention III).

## 6. Dokumenterad förekomst

### e) Naturlig förekomst

Ingen känd

### f) Medicinsk användning

Det finns inte några godkända läkemedel idag med norfludiazepam. Dock är substansen aktiv metabolit till flera bensodiazepiner. Se avsnitt 5 ovan.

### g) Vetenskaplig användning

Ingen information kan hittas.

### h) Förekomst av missbruk

Nationellt forensiskt centrum rapporterar 326 beslag (ca 24 000 tabletter) som inkommit mellan 2016-06 till 2017-08-14.

Giftinformationscentralen rapporterar åtta fall varav sex från sjukvården och två från allmänheten:

Från sjukvården:

- Vuxen man tog 15 tabletter norfludiazepam à 4 mg som han köpt på nätet. Opåverkad.
- Vuxen kvinna intog 40 tabletter norfludiazepam à 4 mg. Opåverkad.
- Man f 90 intog 5 tabletter norfludiazepam à 4 mg tillsammans med alfa-PIP, snortat och injicerat. Hög puls.
- Man f 96 intog 3-4 tabletter norflurazepam tillsammans med 1,5-2,1 g Lyrica. Medvetlös men reagerar på smärta i ambulansen och får antidoten flumazenil. Vid ankomst till sjukhus trött och somnolent.
- Vuxen man som kommer in till sjukhus och är väldigt aggressiv. Ska ha tagit norfludiazepam samt några okända orangea tabletter.
- Vuxen man som beställt tre olika droger på internet. Har tagit norfludiazepam i pulverform, (ca 8 mg, 1-2 nävar om dagen), 4F-NEP samt en okänd substans. Har betett sig annorlunda och polis tillkallas. Är vid ankomst till sjukhus vaken och klar men med viss svarslatens. Något hög puls.

Från allmänheten:

- En man som fått i sig en tablett 4 mg norfludiazepam.
- Vuxen man som säger sig ha tagit 50-60 tabletter norfludiazepam à 8 mg. Opåverkad.

Rättsmedicinalverket rapporterar 40 obduktionsärenden där norfludiazepam påvisats, dock i alla fall tillsammans med andra substanser. Dessutom har norfludiazepam påvisats i 10 stycken prover från misstänkta rattfyllerister och personer misstänkta för missbruk av narkotika.

Tullverket har haft två ärenden med 248 g respektive 0.02 g pulver av norfludiazepam.

#### 7. Exponeringssätt, doser

a) Exponeringssätt vid missbruk  
Peroralt intag av tabletter och pulver.

b) Missbruksdos  
I användarrapporter på Flashback (Flashback.org) beskrivs intag av 2-48 mg för ångestdämpning, muskelavslappning, insomning och ruseffekter. Giftinformationscentralen har rapporterat intag av upp till 400 mg.

c) Terapeutisk dos  
Ej tillämplig

#### 8. Kombinationsmissbruk

Giftinformationscentralen har rapporterat missbruk där norfludiazepam kombinerats med alfa-PIP, pregabalin respektive med 4-F-NEP samt med tabletter med för missbrukaren okänt innehåll.

I användarrapporter på Flashback (Flashback.org) beskrivs hur norfludiazepam kombinerats med 3-BMC och a-pihp.

Rättsmedicinalverket rapporterar att det förekommit kombinationsmissbruk i alla 40 obduktionsfall där man hittat norfludiazepam.

#### 9. Tillgänglighet för missbruk

Norfludiazepam finns till försäljning på svenska nätshoppar, såsom Askleipos, TheTrip.net och The Smack.Biz. Säljs som 4, 8 samt 10 mg tabletter i 10/25/50/100/250/500/1000-pack. På vissa av shopparna kan man köpa 10 mg tabletter i upp till 10000-pack. 25 st tabletter á 10 mg kostar 349 kr på två av shopparna och i den tredje kostar 25 st tabletter á 8 mg 439 kr.

#### 10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

e) Individuella risker  
Riskerna med rekreationsanvändning av bensodiazepiner såsom norfludiazepam inkluderar bland annat sederig, försämrad motorik, muskelsvaghet, yrsel, sänkt blodtryck, minnesrubbningar, toleransutveckling, abstinenssymtom och andningsdepression. Vid blandmissbruk med alkohol och/eller opioider ökar risken för andningsdepression.

f) Folkhälso- och sociala risker  
Okänt i dagsläget.

#### 11. Nuvarande kontrollstatus

Ämnet finns inte upptaget i FN:s narkotikakonvention från 1961 eller psykotropkonventionen från 1971.

#### 12. Övrig information

#### 13. Rekommendation

Norfludiazepam rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Ämnet har euforiserande effekt likt redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Ämnet har kemisk strukturlikhet med redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Norfludiazepam är farmakologiskt aktiv metabolit till flera redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Enligt rapporter från Tullverket, Giftinformationscentralen, Nationellt forensiskt centrum och Riksmedicinalverket missbrukas norfludiazepam i stor omfattning i Sverige.

#### **14. Notifiera EU kommissionen**

Norfludiazepam finns till försäljning på flera svenska webbsidor. Dessutom har många ärenden rörande norfludiazepam rapporterats av Riksmedicinalverket, Giftinformationscentralen, Tullverket samt Nationellt forensiskt centrum. Därför återopas snabbspåret enligt direktiv 98/34 EG.

#### **15. Referenser**

Albany Molecular Research Inc, Technical Reports, vol 10, nr 16, page 4, 230<sup>th</sup> ACS National Meeting, Washington, augusti-september 2005.

Askleipos, <https://www.askleipos.nu/produkt/norflurazepam-8mg/> , senaste åtkomst juni-2017.

Barzaghi N; Leone L; Monteleone M; Tomasini, G; Perucca E (1989). Pharmacokinetics of flutoprazepam, a novel benzodiazepine drug, in normal subjects. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. 14 (4): 293–8.

British Pharmacopoeia, Safety Data Sheet (Reference standard)

ChemSpider.org, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4381.html?rid=64c36043-c974-4eeb-9068-d74da69e73b1> , 12 juni 2017.

Descotes J., ed. (1996). Human Toxicology. sid. 43.

Ellenhorn, M.J. and D.G. Barceloux. Medical Toxicology (1988). Diagnosis and Treatment of Human Poisoning., sid. 581.

Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket, mejlkorrespondens med Jenny Westerbergh.

Johnson, G. E., (2002). PDQ Pharmacology, second edition, sid. 187.

Läkemedelsverkets föreskrifter om förteckningar över narkotika (LVFS 2011:10).

PubChem, NIH, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norfludiazepam#section=To> p 12 juni 2017.

Kamijo Y, Hayashi I, Nishikawa T, Yoshimura K, Soma K (2005) Journal of Analytical Toxicology, 29 (2): 140-144.

Nationellt forensiskt centrum, NFC, mejlkorrespondens med Sofia Andersson (laborant, Droganalyssektionen).

Nikaido AM; Ellinwood Jr EH (1987). Comparison of the effects of quazepam and triazolam on cognitive-neuromotor performance. Psychopharmacology. 92 (4): 459–64.

Riva R; De Anna M; Albani F; Baruzzi A (1981). Rapid quantitation of flurazepam and its major metabolite, N-desalkylflurazepam, in human plasma by gas—liquid chromatography with electron-capture detection. Journal of Chromatography B. 222 (3): 491–495.

Stoudemire A, Fogel, B.S, ed. (1993). Medical Psychiatric Practice.

Rättsmedicinalverket, mejlkorrespondens med Maria Wikström (Rättskemiska laboratorieenheten).

SciFinder 2017,  
<https://scifinder.cas.org/scifinder/view/scifinder/scifinderExplore.jsf>, senaste åtkomst 12 juni 2017.

Seyffart G,. (1991). Drug dosage in renal insufficiency, sid. 255.

Sigma-Aldrich,  
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/n2144?lang=en&region=S> , 12 juni 2017.

TheTripp.Net, <http://thetripp.net/> , senaste åtkomst juni-2017.

The Smack.biz, <http://www.thesmack.biz/> , senaste åtkomst juni-2017.

Tullverket, mejlkorrespondens med Jenny Åberg (Tullverkets laboratorium).