



LÄKEMEDELSVERKET  
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

KLASSIFICERINGSdokUMENT  
Narkotika

Dnr: 3.1.2-2022-035493

Förslag överlämnat: 2022-06-16

Narkotikastrafflagen (1968:64)

Lag (1992:860) om kontroll av narkotika

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

## AVSER

*2-(7-kloro-1,8-naftyridin-2-yl)-2,3-dihydro-3-(5-metyl-2-oxohexyl)-1H-isoindol-1-on*  
(pagoklon)

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

a) Ämnet

INN benämning: pagoklon

IUPAC namn: 2-(7-kloro-1,8-naftyridin-2-yl)-2,3-dihydro-3-(5-metyl-2-oxohexyl)-1H-isoindol-1-on

Andra kemiska namn: 2-(7-kloro-1,8-naftyridin-2-yl)-3-(5-metyl-2-oxohexyl)-3H-isoindol-1-on

Andra namn: (+)-RP 59037

CAS nr: 133737-32-3

b) Läkemedelsberedningar

Namn: Inget läkemedel godkänt i Sverige

Styrkor: Ej tillämpligt

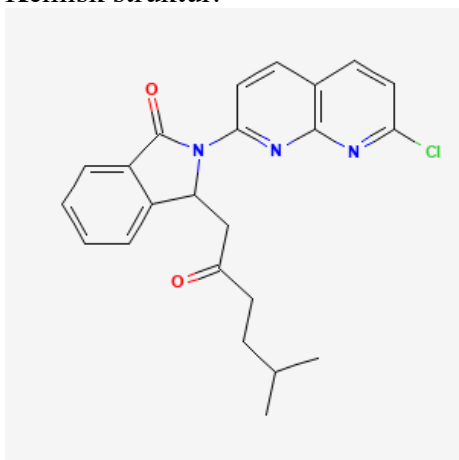
ATC-kod: Ej tillämpligt

### 2. Summaformel, Kemisk struktur

Summaformel:  $C_{23}H_{22}ClN_3O_2$

Stereoisomerer: Pagoklon är den aktiva (+)-enantiomeren i racematet RP 59037.

Kemisk struktur:



(PubChem)

Grupptillhörighet: Bensodiazepinliknande, inom undergruppen cyklopyrroloner

### 3. Fysikaliska data

---

Fysikaliskt tillstånd: Fast  
Molekylvikt (g/mol): 407.9  
Löslighet: Ingen information kan hittas  
Smältpunkt (°C): Ingen information kan hittas  
Kokpunkt (°C): 582.1±50.0  
Densitet (g/cm<sup>3</sup>): 1.273±0.06

### 4. Framställning

---

Process för syntes av pagoklon finns bland annat beskrivet av Stuk et al., 2003.

### 5. Verkningsmekanismer, effekter

---

#### Allmänt

Pagoklon syntetiserades på 1990-talet av det franska företaget Rhone-Poulenc & Rorer S.A. (sedan Sanofi-Aventis). Pfizer och Indevus Pharmaceuticals Inc. gjorde en rad kliniska studier av pagoklon för användning vid panikångest/generell ångest, men utvecklingsprogrammet lades dock ner. Kliniska studier har även gjorts rörande pagoklon för användning vid stamning (Maguire G. et al., 2010). Pagoklon har inte ingått i något godkänt läkemedel.

#### Verkningsmekanism

Pagoklon är en så kallad bensodiazepinliknande substans som tillhör gruppen cyklopyrroloner, i likhet med den narkotikaförklarade substansen zopiklon, som ingår i sömn- och lugnande läkemedel. Dessa cyklopyrroloner har en bensodiazepinliknande effekt även om de skiljer sig från bensodiazepinerna strukturellt.

Pagoklon, precis som bensodiazepinerna binder till specifika bindningsställen på GABA<sub>A</sub>-receptorn och inducerar konformationsförändringar, vilket förstärker transmissionen av den inhibitoriska signalsubstansen GABA i centrala nervsystemet. Substansen är en så kallad partiell agonist, dvs. aktiveringen av receptorn orsakar endast ett partiellt fysiologiskt svar jämfört med en full agonist.

I djurmodeller har man sett att pagoklon är 3–30 gånger mer anxiolytisk och samtidigt 15–200 gånger mindre sederande än fulla agonister (Doble et al. 1993).

#### Kliniska studier

I en klinisk fas I-studie såg man att pagoklon var anxiolytisk och vältolererad, men utan sederande effekter, vilket skulle kunna förklaras med att pagoklon är en partiell agonist (Bateson 2003). Den anxiolytiska effekten av pagoklon har även visats i en klinisk studie av Sandford et al. 2001. I den senare studien gjordes även en uppskattning av halveringstiden av pagoklon till 4 timmar.

Inom Pfizers utvecklingsprogram gjordes en studie rörande missbrukspotential av pagoklon hos 23 unga rekreativt användare av sederande substanser eller alkohol, i övrigt friska (de Wit et al., 2006). Studien var randomiserad och dubbelblind. Under 4 sessioner uppskattades de subjektiva effekterna av 1.2 mg eller 4.8 mg pagoklon jämfört med 30 mg diazepam respektive placebo. Det gick minst 7 dagar mellan varje session. Den högre dosen pagoklon gav signifikant högre ”drug liking” och ”good effects” än placebo och effekten var i samma storleksordning som för diazepam. Den lägre dosen pagoklon visade ingen skillnad jämfört med placebo.

### Anekdotiska uppgifter rörande rekreativ användning

På diskussionsfora som Flashback.org och Reddit.com, har användare rapporterat att effekterna av pagoklon framförallt motsvarar effekterna av zopiklon (narkotikaförklarad, svensk förteckning V), oxazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention förteckning IV) samt till viss del diazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention förteckning IV).

Effekter som beskrivs av substansen är bland annat att den är ångestdämpande och lugnande, att man får en skön känsla, att den ger en sedativ effekt samt att vissa även beskriver ruseffekter ("ångestfri fylla", "inte känner jag mig helt nykter", "rejält flöddrad", "ganska berusande och delerierande" etc.) och att substansen ger en stämningshöjande effekt. Vid höga doser (kring 30 mg eller högre) nämns effekter som påverkan på minnet samt hallucinationer.

Vissa användare beskriver att de fått obehagliga avtändningseffekter ("elektriska stötar genom hela hjärnan" och liknande effekter) efter intag av pagoklon.

Uppges tas oralt, men även ha testats intranasalt och intrarektalt. Tabletter vanligast, men även pulver förekommer enligt användarna.

### **6. Dokumenterad förekomst**

---

#### a) Naturlig förekomst

Ingen information kan hittas.

#### b) Medicinsk användning

Det finns idag inte några godkända läkemedel innehållande pagoklon.

#### c) Vetenskaplig användning

Ingen information kan hittas.

#### d) Förekomst av missbruk

Nationellt forensiskt centrum rapporterar 9 ärenden under 2020, ett ärende under 2021 och ett ärende under 2022 innehållande pagoklon. Två av ärendena rör pulver, övriga rör vita tabletter.

Tullverket har haft ett ärende med 0,25 g pulver under 2020 samt ett med 24 stycken tabletter under 2021.

Giftinformationscentralen rapporterar två fall med pagoklon, varav ett fall är från 2020 och rör en man tagit 2 stycken tabletter och fick skakningar och frossa så han kunde knappt stå på benen. Det andra fallet är ett fall från sjukhus där en man tagit 60 stycken tabletter á 15 mg. De ringde tidigt i förloppet, när han precis hade kommit in till sjukhus, och då var han trött. Giftinformationscentralen har inga uppgifter rörande hur påverkad han sedan blev.

Rättsmedicinalverket har inga ärenden rörande pagoklon.

## **7. Exponeringssätt, doser**

---

a) Exponeringssätt vid missbruk  
Peroralt intag, tabletter vanligast

b) Missbruksdos

I en studie av missbrukspotential (se avsnitt 5 ovan), gav 4,8 mg pagoklon liknande effekter som 30 mg diazepam vad gäller ”drug liking effects”.

I användarrapporter på Flashback (Flashback.org) beskrivs intag av 2,5–30 mg och i enstaka fall en högre dos för ångestdämpning, insomning och ruseffekter. Beskriver både enstaka och upprepat intag.

Missbruksdosen för en icke tillvand brukare är okänd.

c) Terapeutisk dos

Pagoklon ingår inte i något godkänt läkemedel. I de kliniska studierna som gjordes med avseende på panikångest/generell ångest och stamning (se avsnitt 5 ovan) användes dock doser på 0,3–1,2 mg/dag (Caveney et al., 2008; ClinicalTrials.gov).

## **8. Kombinationsmissbruk**

---

I användarrapporter på Flashback.org beskrivs hur pagoklon kombinerats med bland annat mitragynin, fenibut, tianeptin, 2-metyl-ap, alkohol och alprazolam.

## **9. Tillgänglighet för missbruk**

---

Pagoklon finns för tillfället till försäljning på en svensk nätshop, RC-INRIKES.COM. Säljs i styrkan 10 mg/tablett, i förpackningar om 25, 50, 75, 100 samt 250 stycken tabletter. Priset är från 349 kr (25 pack) till 1999 kr (250 pack).

## **10. Hälsorisker/effekter vid missbruk**

---

a) Individuella risker

Pagoklon är en bensodiazepinliknande substans som ingår i undergruppen cyklopyrroloner, där även substansen zopiklon ingår.

Riskerna med rekreativ användning av bensodiazepinliknande substanser som zopiklon samt av bensodiazepiner inkluderar bland annat sömnhet, yrsel, minnesrubbingar, aggressivitet, hallucinationer, medvetlöshet, toleransutveckling och abstinenssymtom. Vid blandmissbruk med alkohol och/eller opioider ökar risken för andningsdepression. Sannolikt har även pagoklon liknande effekter.

På Flashback.org beskriver några användare att pagoklon orsakat obehagliga avtändningseffekter vid utsättning av substansen (se ovan avsnitt 5).

b) Folkhälso- och sociala risker

Okänt i dagsläget.

## **11. Nuvarande kontrollstatus**

---

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

## 12. Övrig information

---

## 13. Rekommendation

---

Pagoklon rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Ämnet har euforiserande effekt likt redan narkotikaförklarade bensodiazepiner och benzodiazepinliknande substanser.
- Ämnet har kemisk strukturellighet med redan narkotikaförklarade bensodiazepinliknande substanser som zopiklon.
- Enligt rapporter från Nationellt forensiskt centrum, Tullverket och Giftinformationscentralen förekommer missbruk av substansen i Sverige.

## 14. Notifiera EU kommissionen

---

Då pagoklon har euforiserande effekt likt övriga redan narkotikaförklarade bensodiazepinliknande substanser, åberopas snabbspåret enligt Europaparlamentets och Rådets direktiv (EU) 2015/153.

## 15. Referenser

---

Bateson, A. (2003) Pagoclone indevus. *Curr Opin Investig Drugs* 1:91–95.

Caveney, AF., Giordani, B., Haig, GM. (2008). Preliminary effects of pagoclone, a partial GABA<sub>A</sub> agonist, on neuropsychological performance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 4(1): 277–282.

Chemspider, Royal Society of Chemistry, UK, [ChemSpider | Search and share chemistry](#)

ClinicalTrials.gov, NIH, [Search of: pagoclone - List Results - ClinicalTrials.gov](#)

de Wit, H., Vicini, L., Haig, G.M., Hunt, T., Feltner, D. (2006). Evaluation of the abuse potential of pagoclone, a partial GABA<sub>A</sub> agonist. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 26(3): 268-273.

Doble, A., Canton, T., Dreisler, S., Piot, O., Boireau, A., Stutzmann, JM., Bardone, MC., Rataud, J., Roux, M., Roussel, G et al. (1993). RP 59037 and RP 60503: anxiolytic cyclopyrrolone derivatives with low sedative potential. interaction with the gamma-aminobutyric acid/benzodiazepine receptor complex and behavioral effects in the rodent. *J Pharmacol Exp Ther* 266(3):1213–1226.

Drugbank, [Pagoclone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online](#)

Flashback (maj 2022), <https://www.flashback.org/>

Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket, mejlkorrespondens med Jenny Westerbergh

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

Maguire, G., Franklin, D., Vatakis, NG., Morgenshtern, E., Denko, T., Yaruss, J. S., et al. (2010). Exploratory randomized clinical study of pagoclone in persistent developmental stuttering: the EXamining Pagoclone for peRsistent dEvelopmental stuttering study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30, 48–56.

Merck index, [The Merck Index Online - chemicals, drugs and biologicals \(rsc.org\)](https://www.merckindex.com/)

Nationellt forensiskt centrum, mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg

NCATS, NIH, U.S. Department of Health & Human Services, [PAGOCLONE \(ncats.io\)](https://ncats.nih.gov/)

PubChem, NIH, [Pagoclone | C23H22ClN3O2 - PubChem \(nih.gov\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pagoclone)

Reddit (maj 2022), <https://www.reddit.com/>

Rättsmedicinalverket, mejlkorrespondens med Maria Wikström

Sandford, JJ., Forshall, S., Bell, C., Argyropoulos, S., Rich, A., D'Orlando, KJ., Gammans, RE., Nutt, DJ. (2001). Crossover trial of pagoclone and placebo in patients with DSM-IV panic disorder. *J Psychopharmacol* 15(3):205–208.

SciFinder (2022), ["pagoclone" Substance Search | CAS SciFinder<sup>®</sup>](https://scifinder.cas.org/)

Stuk, T. L., Assink, B. K., Bates, R. C. Jr., Erdman, D, T., Fedij, V., Jennings, S. M., Lassig, J. A., Smith, R. J., Smith, T. L. (2003). An Efficient and Cost-Effective Synthesis of Pagoclone. *Organic Process Research & Development*, 7(6), 851-855.

Tullverkets laboratorium, mejlkorrespondens med Jenny Åberg