



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

KLASSIFICERINGSdokUMENT
Narkotika

Dnr: 3.1.2-2023-031597
Förslag överlämnat: 2024-05-30

Narkotikastrafflagen (1968:64)
Lag (1992:860) om kontroll av narkotika
Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

AVSER

Obs! Underlaget omfattar två substanser (en prodrug och dess aktiva metabolit)

*5-[(2-aminoacetamido)metyl]-1-[4-kloro-2-(2-klorobensoyl)fenyl]-N,N-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid
(rilmazafon INN)*

SAMT

*8-kloro-6-(2-klorofenyl)-N,N-dimetyl-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]bensodiazepin-2-karboxamid
(rilmazolam)*

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

a) Ämnet

Rilmazafon

INN benämning: rilmazafon

IUPAC namn: 5-[(2-aminoacetamido)metyl]-1-[4-kloro-2-(2-klorobensoyl)fenyl]-N,N-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid

Andra kemiska namn:

5-[[[(2-aminoacetyl)amino]metyl]-1-[4-kloro-2-(2-klorobensoyl)fenyl]-N,N-dimetyl-1,2,4-triazol-3-karboxamid

Andra namn: Rhythmy[®], 450191-S

CAS nr: 99593-25-6 (bas), 85815-37-8 (hydrokloridsalt)

Rilmazolam

INN benämning: Saknas

IUPAC namn: 8-kloro-6-(2-klorofenyl)-N,N-dimetyl-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]bensodiazepin-2-karboxamid

Andra kemiska namn: Ingen information kan hittas

Andra namn: rilmazolam

CAS nr: 50330-59-1

b) Läkemedelsberedningar

Namn: Det finns inget läkemedel godkänt i Sverige innehållande rilmazafon eller rilmazolam. Finns dock godkända läkemedel i Japan innehållande rilmazafon; Rhythmy[®] (Shionogi & Co., Ltd.) för användning vid insomni samt för preanestetisk behandling.

Styrkor: 1 mg och 2 mg tabletter (rilmazafon).

ATC-kod: Ej tillämpligt, läkemedel innehållande rilmazafon anges av japanska läkemedelsmyndigheten som "Hypnotics and sedatives, anxiolytics"

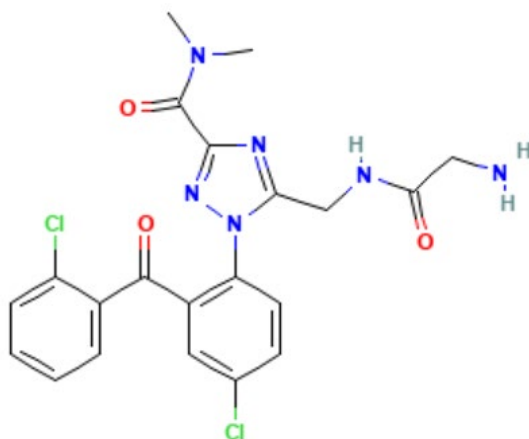
2. Summaformel, Kemisk struktur

Rilmazafon:

Summaformel: $C_{21}H_{20}Cl_2N_6O_3$

Stereoisomerer: Nej

Kemisk struktur:



(PubChem)

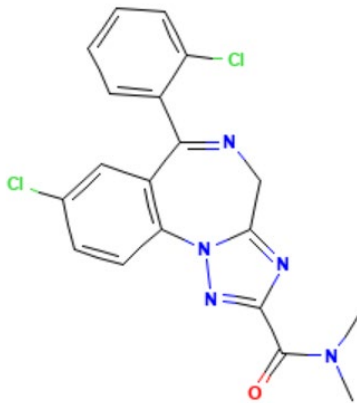
Grupptillhörighet: Övrig

Rilmazolam:

Summaformel: $C_{19}H_{15}Cl_2N_5O$

Stereoisomerer: Nej

Kemisk struktur:



(PubChem)

Grupptillhörighet: triazolobensodiazepiner

3. Fysikaliska data

Rilmazafon:

Fysikaliskt tillstånd: Fast, som hydrokloridsalt vitt till ljusgulvitt kristallint pulver.

Molekylvikt (g/mol): 475.3

Löslighet: Hydrokloridsaltet av rilmazafon beskrivs som väldigt lösligt i metanol, lösligt i vatten samt något lösligt i etanol.

Smältpunkt (°C): Ingen information kan hittas

Kokpunkt (°C): Ingen information kan hittas

Densitet (g/cm³): 1.5±0.1 g/cm³

Rilmazolam:

Fysikaliskt tillstånd: Fast

Molekylvikt (g/mol): 400.3 g/mol

Löslighet: Ingen information kan hittas

Smältpunkt (°C): Ingen information kan hittas

Kokpunkt (°C): Ingen information kan hittas

Densitet (g/cm³): Ingen information kan hittas

4. Framställning

Ingen information kan hittas för vare sig rilmazafon eller rilmazolam.

5. Verkningsmekanismer, effekter

Verkningsmekanism:

Rilmazafon är en prodrug till bensodiazepinen rilmazolam och är utvecklad i Japan som läkemedel för användning vid insomni samt för preanestetisk behandling. Bensodiazepiner verkar genom att modulera effekten av den hämmande signalsubstansen GABA via bindning till allosteriska bindningsställen på GABA-receptorn (bensodiazepinreceptorer).

Substansen rilmazafon har i sig ingen effekt på bensodiazepinreceptorer, men metaboliseras efter intag i kroppen i tunntarmen av aminopeptidasenzymer till flera metaboliter (M1, M2, M3 och M4) varav den aktiva ringslutna huvudmetaboliten M1, rilmazolam, anses ge upphov till den huvudsakliga sedativa och ångestdämpande effekten. (EMCDDA december 2022).

Rilmazolam är strukturellt en så kallad triazolobensodiazepin, såsom bland annat alprazolam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention förteckning IV), triazolam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention förteckning IV), estazolam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention förteckning IV), bromazolam (narkotika svensk förteckning I) samt flunitrazolam (narkotika svensk förteckning I).

Prekliniska studier av rilmazafon i mus har visat en ångestdämpande signifikant effekt vid en dos på 0.1 mg/kg, p.o. (Nishino et al., 2008). Atsushi et al. 2006 undersökte hur effekten av rilmazafon, brotizolam och triazolam påverkar spatialt minne i mus genom att använda sig av en modell med en åttaarmad labyrint. Oral administrering av rilmazafon (2,0 mg/kg) visade sig försämra det spatiala minnet och man visade även att samadministration av etanol potentierte effekten av rilmazafon. Liknande effekter sågs även i denna studie för bensodiazepinerna brotizolam och triazolam.

Enligt den japanska produktinformationen för produkten Rhythmy® är halveringstiden för rilmazafon 10,5 timmar och den maximala plasmakoncentrationen uppnås efter 3 timmar.

I en farmakokinetisk studie av Yamaguchi et al. 1987 studerades plasmakoncentrationen av metaboliterna av rilmazafon under olika tidpunkter upp till 72 timmar, i tre män efter oralt intag av 4 mg rilmazafon. Den maximala plasmakoncentrationen av rilmazolam uppkom efter 30-90 minuter och halveringstiden för rilmazolam visade sig vara 1 timme.

Varning rörande beroendeframkallande effekt av läkemedel innehållande rilmazafon

Den japanska läkemedelsmyndigheten PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) publicerade i april 2017 följande på sin webbsida som information som ska uppdateras i produktinformationen för produkter innehållande Rilmazafone Hydrochloride Hydrate (på engelska översatt från japanska av PMDA, på svenska fritt översatt):

Viktiga försiktighetsåtgärder

Läkemedelsberoende kan uppstå vid längre tids användning. Användning under längre period genom kronisk administrering bör undvikas. Det medicinska behovet bör noggrant avvägas vid fortsatt administrering av detta läkemedel.

Biverkningar (kliniskt signifikanta biverkningar)

Beroende:

Läkemedelsberoende kan uppstå vid längre tids användning. Patienter bör övervakas noggrant och försiktighet bör iakttas med avseende på dosering och behandlingstid vid administrering av detta läkemedel. Dessutom kan abstinenssymtom som kramper, delirium, tremor, sömnlöshet, ångest, hallucinationer eller vanföreställningar uppstå efter långvarig användning av detta läkemedel på grund av hastig dosreduktion eller utsättning av behandlingen. Avbrytande av behandling bör utföras försiktigt, till exempel genom gradvis nedtrappning av dosen.

Irritabel excitation, förvirring:

Irritabel excitation eller förvirring etc. kan förekomma.

Dödsfall rapporterade i Sverige

Rättsmedicinalverket rapporterade under 2022 två dödsfall kopplade till intag av rilmazafon, efter att ha uppmänt metaboliten rilmazolam i blod. I ena fallet bedömdes intaget av

rilmazafon ha orsakat dödsfallet medan man i det andra fallet ansåg att intaget av rilmazafon endast bidragit till dödsfallet. I båda fallen hade även andra substanser intagits (för mer information se Kronstrand et al., 2023). Under 2023 rapporterade Rättsmedicinalverket om ytterligare två dödsfall där rilmazolam bidragit till dödsfallet ensamt eller i kombination med andra substanser.

Anekdotiska uppgifter rörande rekreativ användning

Rilmazafon rapporteras av användare på Flashback.org och Reddit.com ha en anslagstid på cirka 30-60 minuter. Effekterna uppges vara liknande som för övriga bensodiazepiner, såsom ångestdämpande, sedativa och muskelavslappande. Anges ge en behaglig effekt och av olika användare både att ge eufori och att inte ge eufori, vissa uppges att dosen är avgörande här. Uppges även av vissa användare ha cannabisliknande effekter. Någon beskriver effekten som klassiskt "benzo chill" och merparten menar att effekterna av rilmazafon påminner om effekten av vissa andra bensodiazepiner. Framför allt uppges effekterna av rilmazafon motsvara effekterna av lorazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention förteckning IV) bromazolam (narkotikaförklarad, svensk förteckning I) diazepam (narkotikaförklarad, svensk förteckning IV, 1971 års psykotropkonvention förteckning IV) och pagoklon (narkotikaförklarad, svensk förteckning V).

Rilmazafon uppges tas oralt som pulver eller tabletter, men uppges även förekomma som blotters.

Inga uppgifter kan hittas om intag av rilmazolam.

6. Dokumenterad förekomst

a) Naturlig förekomst

Ingen information kan hittas.

b) Medicinsk användning

Rilmazafon, prodrug till rilmazolam, ingår i det japanska läkemedlet Rhythmy[®] för användning vid insomni.

c) Vetenskaplig användning

Ingen information kan hittas.

d) Förekomst av missbruk

Folkhälsomyndigheten rapporterade 2022 via det europeiska nätverket Early Warning System (EWS) rilmazafon som en ny psykoaktiv substans efter att Post och telestyrelsen omhändertagit en påse innehållande 23 vita tabletter, som efter analys av Nationellt Forensiskt Centrum visade sig innehålla rilmazafon.

Nationellt forensiskt centrum rapporterar fem beslag med 433 stycken vita tabletter rilmazafon under 2022 samt två beslag innehållande 649 stycken vita tabletter rilmazafon under 2023. De har inte tagit några beslag innehållande rilmazolam.

Tullverket rapporterar att de inte tagit några beslag innehållande rilmazafon eller rilmazolam.

Giftinformationscentralen rapporterar att de hittills inte har haft några ärenden rörande vare sig rilmazafon eller rilmazolam.

Rättsmedicinalverket rapporterar att antalet förgiftningsdödsfall där rilmazafon bidragit till dödsfallet ensamt eller i kombination med andra substanser är 2 stycken under 2022 samt 2 stycken under 2023. Data från tidigare år saknas eftersom rilmazafon inkluderades i deras analyser av obduktionsärenden i oktober 2022, innan dess letade de inte efter rilmazafon.

7. Exponeringssätt, doser

a) Exponeringssätt vid missbruk (uppgifter endast för rilmazafon)

Oralt

b) Missbruksdos (uppgifter endast för rilmazafon)

I användarrapporter på Flashback.org och Reddit.com beskrivs intag av 1-6 mg och i enstaka fall högre dos för ångestlindring, insomning och ruseffekter. Beskriver både enstaka och upprepat intag.

Missbruksdosen för en icke tillvänd brukare är okänd.

c) Terapeutisk dos (uppgifter endast för rilmazafon)

Rekommenderad dos av det japanska läkemedlet Rhythmy[®] innehållande rilmazafon är 1–2 mg per dag enligt den japanska produktinformationen.

8. Kombinationsmissbruk

I användarrapporter på Flashback.org och Reddit.com beskrivs hur rilmazafon kombinerats med alkohol och psykedelika. Inga uppgifter finns rörande intag av rilmazolam.

9. Tillgänglighet för missbruk

Rilmazafon finns (april 2024) för närvarande till försäljning på ett antal nätshoppar varav en på svenska, står dock att leveransen sker från Kina. Säljs främst i form av pulver, men kan även köpas i form av tabletter och blotter.

Rilmazolam kan inte hittas till försäljning på liknande nätshoppar.

10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

a) Individuella risker

Rilmazafon metaboliseras efter intag i kroppen till den aktiva bensodiazepinen rilmazolam. Riskerna med rekreativ användning av rilmazafon inkluderar bland annat sömnhet, yrsel, andfåddhet, obehagskänslor, förvirring, minnesrubbingar, förändrad verklighetsuppfattning, medvetlöshet, beroende och abstinenssymtom. Vid blandmissbruk med alkohol och/eller opioider ökar risken för andningsdepression.

b) Folkhälso- och sociala risker

Okänt i dagsläget.

11. Nuvarande kontrollstatus

Ämnena finns inte upptagna i FN:s narkotikakonvention från 1961 eller psykotropkonventionen från 1971. Ingen information kan hittas rörande att rilmazafon eller rilmazolam är narkotikaförklarade i något annat land.

12. Övrig information

Enligt narkotikastrafflagen (1968:64) anges i 8 §:

”Med narkotika förstås i denna lag läkemedel eller hälsofarliga varor med beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter eller varor som med lätthet kan omvandlas till varor med sådana egenskaper eller effekter och som

1. på sådan grund är föremål för kontroll enligt en internationell överenskommelse som Sverige har biträtt, eller
2. av regeringen har förklarats vara att anse som narkotika enligt lagen.”

Med anledning av att rilmazafon med lätthet omvandlas i kroppen till rilmazolam, som har euforiserande effekter likt andra redan narkotikaförklarade bensodiazepiner, rekommenderas att rilmazafon, utöver substansen rilmazolam, narkotikaförklaras i enlighet med narkotikadefinitionen i narkotikastrafflagen. **I detta underlag rekommenderar vi därför båda substanserna för narkotikaförklaring.**

13. Rekommendation

Rilmazafon samt dess aktiva metabolit **rilmazolam** rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Rilmazafon är en prodrug till den aktiva metaboliten rilmazolam, som bildas efter att rilmazafon intagits i kroppen. Rilmazolam är en triazolobensodiazepin såsom flera redan narkotikaförklarade substanser som alprazolam, triazolam och bromazolam och har liksom dessa bensodiazepiner en euforiserande effekt.
- Rilmazafon diskuteras på olika nätforum rörande användning i syfte att uppnå berusning.
- Rilmazafon ingår i godkända läkemedel i Japan och den japanska läkemedelsmyndigheten PMDA beslutade 2017 att införa en varning rörande läkemedelsberoende och uppkomst av abstinenssymtom i produktinformationen för läkemedel innehållande rilmazafon.
- Fyra dödsfall kopplade till intag av rilmazafon har rapporterats av Rättsmedicinalverket.
- Information från Nationellt forensiskt centrum och Rättsmedicinalverket tyder på att det förekommer ett missbruk av substansen rilmazafon i Sverige.

14. Notifiera EU kommissionen

Då rilmazafon genom omvandling till rilmazolam har euforiserande effekter likt övriga redan narkotikaförklarade bensodiazepiner, åberopas snabbspåret enligt Europaparlamentets och Rådets direktiv (EU) 2015/153.

15. Referenser

Atsushi T., Takayoshi M., Yasuko Y., Azusa M., Chiaki K (2006). Potentiation of ethanol in spatial memory deficits induced by some benzodiazepines. *Journal of pharmacological sciences* 101(4):325-8.

Cayman chemical, [Rilmazolam \(CAS Number: 50330-59-1\) | Cayman Chemical](#)

Chemspider, Royal Society of Chemistry, UK, [rilmazafone | C21H20Cl2N6O3 | ChemSpider](#)

Classification of Rilmazafone. Submission to the Medicines Classification Committee. Medsafe, New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. (Januari 2018)

EMCDDA, EU EARLY WARNING SYSTEM FORMAL NOTIFICATION “Formal notification of 5-[[[(2-aminoacetyl)amino]methyl]-1-[4-chloro-2-(2-chlorobenzoyl)phenyl]-N,N-dimethyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide (rilmazafone) by Sweden as a new

psychoactive substance under the terms of Regulation (EC) No 1920/2006 and Council Framework Decision 2004/757/JHA. (December 2022)

Flashback [Flashback.org](https://flashback.org) (april 2024)

Giftinformationscentralen, Läkemedelsverket, mejlkorrespondens med Aza Kader februari 2024.

Inada K., Enomoto M., Yamoto K., Mishima K (2021). Prescribing Pattern of Hypnotic Medications in Patients Initiating Treatment at Japanese Hospitals: A Nationwide, Retrospective, Longitudinal, Observational Study Using a Claims Database. *Drugs Real World Outcomes* 8(3):277-288.

Kronstrand R, Roman M, Johansson A, Wu X, Green H, Truver MT (2023). Rilmazafone: A designer benzodiazepine pro-drug involved in fatal intoxications. *J Anal Toxicol* 47(7):640-643.

Merck index, [Rilmazafone | The Merck Index Online \(rsc.org\)](https://www.merckindex.com/entry/rilmazafone)

Micromedex, Rilmazafone, [Index Nominum - MICROMEDEX \(micromedexsolutions.com\)](https://micromedex.com/products/rilmazafone)

Narkotikastrafflag (1968:64)

Nationellt forensiskt centrum, mejlkorrespondens med Jenny Rosengren-Holmberg januari samt april 2024.

NCATS, NIH, U.S. Department of Health & Human Services, [RILMAZAFONE \(ncats.io\)](https://ncats.io/chemicals/rilmazafone)

Nishino T, et al., (2008). Evaluation of anxiolytic-like effects of some short-acting benzodiazepine hypnotics in mice. *Journal of pharmacological sciences* 107(3):349-54.

PMDA (Japanska läkemedelsmyndigheten) [Pharmaceuticals and Medical Devices Agency \(pmda.go.jp\)](https://www.pmda.go.jp/english/chemicals/rilmazafone)

PubChem, NIH, [Rilmazafone | C21H20Cl2N6O3 | CID 5069 - PubChem \(nih.gov\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rilmazafone)

Reddit [Reddit.com](https://www.reddit.com/r/DrugsRealWorldOutcomes) (april 2024)

Rättsmedicinalverket, mejlkorrespondens med Anna Jönsson mars 2024.

Tullverkets laboratorium, mejlkorrespondens med Jenny Åberg januari samt april 2024.

Yamaguchi T., Nakanishi M., Yamashita M., Matsumoto H., Nakamura M., Kominami G., et al. (1987). Pharmacology of a new sleep-inducer, a 1H-1,2,4-triazolyl benzophenone derivative, 450191-S (VIII). Examination and determination of metabolites in human plasma and urine. *Folia Pharmacologica Japonica*, 90, 239-247.