



SUNDHEDSSTYRELSEN

Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Holbergsgade 6

1057 København K

Att: Lars Petersen

**Indstilling om optagelse af benzodiazepinerne flubrotizolam, bromazolam, adinazolam og desalkylgizazepam på listen over euforiserende stoffer**

3. februar 2023

Stoffernes kemiske betegnelser og strukturformler:

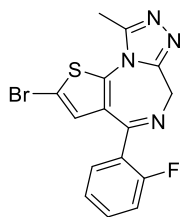
J.nr: 03-0901-535

J.nr: 03-0901-536

J.nr: 03-0901-537

J.nr: 03-0901-538

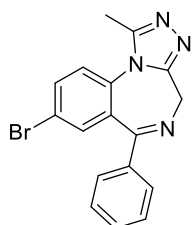
Flubrotizolam (2-bromo-4-(2-fluorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin)



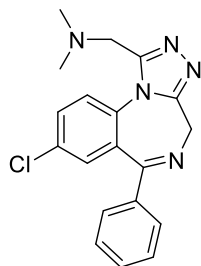
Reference kagr@sst.dk

T 72227757

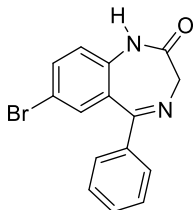
Bromazolam (8-bromo-1-methyl-6-phenyl-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin)



Adinazolam (1-(8-chloro-6-phenyl-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-1-yl)-N,N-dimethylmethanamin)



Desalkylgizazepam (7-bromo-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-on)



### Indrapporтерinger og udbredelse

Samtlige af de stoffer der er omfattet i indeværende indstilling er set i Danmark i en enkelt sag eller få sager. Der er tale om politisager i form af beslaglæggelser, der er retskemisk analyseret. For så vidt angår bromazolam, er stoffet også påvist i enkelte trafikssager, samt et dødsfald i slutningen af 2022 hos en person i 20-erne. Der er tale om et dødsfald hvor bromazolam blev påvist sammen med en formodet dødelig koncentration af metonitazen, som er et illegalt opioid. Ud fra foreliggende observationer, er det dog Sundhedsstyrelsens vurdering, at stofferne foreløbig har en begrænset udbredelse i Danmark.

### Beskrivelse, virkning og risici

Flubrotizolam, bromazolam, adinazolam og desalkylgidazepam tilhører alle gruppen af benzodiazepiner. Benzodiazepiner er en gruppe af lægemidler, der anvendes til medicinsk behandling af angst, uro, kramper, abstinenser, epilepsi eller søvnløshed. Desuden findes mange designerbenzodiazepiner, som alene anvendes rekreativt [1]. Benzodiazepiner er kun beregnet til få ugers behandling, da der ved længere tids brug er risiko for udvikling af tolerance, afhængighed og abstinenssymptomer ved ophør med behandlingen.

Adinazolam blev for år tilbage forsøgt godkendt som antidepressivt lægemiddel, hvilket ikke lykkedes. Der findes en del videnskabelige forsøg med adinazolam [2, 3], som tyder på, at dets effekt svarer til andre benzodiazepiner. Flubrotizolam, bromazolam og desalkylgidazepam er ikke undersøgt i kliniske studier. Ud fra deres struktur, må stofferne dog formodes at virke på samme måde som andre benzodiazepiner. Der foreligger desuden et enkelt dyrestudie, som synes at bekræfte, at desalkylgidazepam har farmakologisk effekt [4].

Benzodiazepiner forstærker effekten af signalstoffet GABA i centralnervesystemet ved at binde sig til GABA-receptoren. Herved hæmmes centralnervesystemet, og der opnås bl.a. en afslappende effekt. Ved overdosering ses symptomer som bevidsthedssvækkelse, hukommelsesbesvær, nedsat koordinations- og bevægelsesevne, samt hæmning af vejrtrækningen. Risikoen for forgiftning er stærkt afhængig af tilvænningsgrad, således at tilvænnede brugere kan tåle højere doser end ikke tilvænnede. Der er generelt et stort spænd mellem de doser af benzodiazepiner, der medfører den ønskede effekt, og de doser, der medfører alvorlig eller dødelig forgiftning. Der kan dog i yderste tilfælde forekomme dødsfald som følge af hæmning af vejrtrækningen. Benzodiazepiner øger desuden risikoen for dødelig forgiftning med eksempelvis opioider[1].

Et videnskabeligt forsøg har vist, at oralt indtag af en enkelt behandlingsmæssig dosis af adinazolammesylat på 20 til 60 mg medfører dødsghed, nedsat reaktions- evne og hukommelsesforstyrrelser i op til 8 timer [2]. Fra internetsider for brugere af rusmidler fremgår, at startdoser af flubrotizolam, bromazolam og desalkylgida- zolam er hhv. 0,5, 2 og 6-9[5] [6] [7] mg. Det har ikke været muligt at finde beskri-

velser af forgiftninger eller dødelige forgiftninger forårsaget specifikt af adinazolam, flubrotizolam, bromazolam eller desalkylgidazepam. Ud fra deres struktur formodes de fire stoffer at medføre samme symptomer på overdosering og risiko for dødelig forgiftning som andre benzodiazepiner.

Der er tilsyneladende videnskabelig dokumentation for, at adinazolam har misbrugspotentiale på linje med visse andre benzodiazepiner [8]. Der findes ikke videnskabelige studier af flubrotizolam, bromazolam og desalkylgidazepams misbrugspotentiale. Afhængighed af bromazolam er dog kasuistisk beskrevet i den videnskabelige litteratur [6]. Ud fra de fire stoffers struktur og beskrivelser af stofferne på sider, der sælger stoffer til rekreativt brug, formodes det, at de ligesom andre benzodiazepiner kan medføre afhængighed, toleranceudvikling og alvorlige abstinenssymptomer ved brat ophør af længerevarende brug, som bl.a. kan omfatte krampes og delirium. Ud over risikoen for akut forgiftning kan afhængighed af benzodiazepiner have væsentlig indflydelse på den afhængiges livsførelse med forringelse af evnen til at indgå i bl.a. arbejdsmæssige-, familiære- og sociale relationer. Desuden er evnen til at føre køretøj nedsat og risikoen for ulykker øget.

### **Medicinsk og industriel brug**

Ingen af de omtalte benzodiazepiner har industriel anvendelse i Danmark. Ligeledes er ingen af de omtalte benzodiazepiner godkendte og markedsførte lægemidler i Danmark.

### **Udbredelse og regulering internationalt**

**Desalkylgidazepam** blev første gang indrapporteret til EMCDDA fra Finland i april 2022. Herefter er stoffet indrapporteret fra Sverige (juni 2022), Danmark (august 2022) og Belgien (november 2022). Sundhedsstyrelsen har ikke informationer om en eventuel regulering i øvrige EU's medlemslande<sup>1</sup>.

**Flubrotizolam** blev første gang indrapporteret til EMCDDA fra Danmark i november 2021. Herefter blev stoffet som minimum indrapporteret fra Sverige (december 2021), Tyskland (december 2021), Norge (december 2021), Finland (januar 2022) og Frankrig (april 2022). Sundhedsstyrelsen har ikke informationer om en eventuel regulering i øvrige EU's medlemslande<sup>2</sup>.

**Bromazolam** blev første gang indrapporteret fra Sverige i oktober 2016. Herefter er stoffet indrapporteret fra de fleste medlemslande i EU – herunder fra Danmark i november 2021. Stoffet er som minimum reguleret i Sverige, Lithauen og Italien<sup>3</sup>.

**Adinazolam** blev første gang indrapporteret til EMCDDA fra Sverige i 2015. Herefter blev stoffet indrapporteret som minimum fra Østrig (januar 2020), Slovenien (juli 2020, Danmark (september 2020) og Finland (maj 2021). Stoffet er som minimum reguleret i Sverige og Lithauen<sup>4</sup>

Udover at samtlige af stofferne i indeværende indstilling er under overvågning i regi af EMCDDA, er adinazolam og bromazolam i skrivende stund også under særlig overvågning i regi af WHO.

---

<sup>1</sup> EMCDDA, Substance profile for Desalkylgidazepam

<sup>2</sup> EMCDDA, Substance profile for Flubrotizolam

<sup>3</sup> EMCDDA, Substance profile for Bromazolam

<sup>4</sup> EMCDDA, Substance profile for Adinazolam

## Indstilling

I kraft af flubrotizolam, bromazolam, adinazolam og desalkylgidazepam's struktur, begrænset videnskabelig litteratur for adinazolam, samt beskrivelser af stofferne på internetsider, er der fundet holdepunkter for, at stofferne kan være afhængigheds-skabende og udgøre en risiko for akutte forgiftninger og andre skadevirkninger på linje med andre benzodiazepiner. Bromazolam er som nævnt også påvist i et døds-fald i Danmark.

Det er således Sundhedsstyrelsens vurdering på det foreliggende grundlag, at brug af stoffer omfattet i indstillingen må antages at indebære væsentlige sundhedsmæs-sige risici. For at dæmme op for udbredelse af stoffet som rusmiddel indstiller Sundhedsstyrelsen, at stofferne optages på Bekendtgørelse om euforiserende stof-fer, liste E.

Kari Grasaasen  
Chefkonsulent

## Anvendte kilder

1. Brunetti, P., et al., *Designer Benzodiazepines: A Review of Toxicology and Public Health Risks*. Pharmaceuticals (Basel), 2021. **14**(6).
2. Fleishaker, J.C. and J.P. Phillips, *Adinazolam pharmacokinetics and behavioral effects following administration of 20-60 mg oral doses of its mesylate salt in healthy volunteers*. Psychopharmacology (Berl), 1989. **99**(1): p. 34-9.
3. Ajir, K., et al., *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of adinazolam: multi-ethnic comparisons*. Psychopharmacology (Berl), 1997. **129**(3): p. 265-70.
4. Kolyvanov, G.B., et al., [*Gidazepam biotransformation and pharmacokinetics in different species of animals and man*]. Eksp Klin Farmakol, 1993. **56**(3): p. 48-50.
5. *Flubrotizolam (FANAX) Fact Sheet & Harm Reduction Guide - Tripsitter*. internet website.
6. McDermott, S., B.E. Johnson, and A.A. Balasanova, *Phenibut and Bromazolam Use Disorders Requiring Hospitalization for Medically Supervised Withdrawal*. Prim Care Companion CNS Disord, 2022. **24**(4).
7. *Desalkylgidazepam (Innovagen Bromonordiazepam) 3mg/30 tabs (anabolicsca.net)*. website.

8. *Critical review report: Adinazolam.* Expert Committee on Drug Dependence Forty-fifth Meeting Geneva, 10–14 October 2022