

**Rapporten är beställd av Region Stockholm. Citera gärna innehållet i rapporten men uppge alltid källan. Även kopiering av sidor i rapporten är tillåtet förutsatt att källan anges och att spridning inte sker i kommersiellt syfte. Återgivning av bilder, foto, figurer och tabeller (digitalt eller analogt) är inte tillåtet utan särskilt medgivande. Slutsatserna i rapporten är konsultens egna och speglar inte nödvändigtvis Region Stockholms uppfattning.**

April 2017

Jämförande miljöriskbedömningar av möjliga ersättningssubstanser för substanser på Stockholms läns landstings förteckning över miljöbelastande läkemedelssubstanser 2017–2021

Utförd av Joakim Larsson/Goodpoint

## Alimemazin

Läkemedel mot bl a oro<sup>1</sup>, alternativ till t ex bensodiazepiner, såsom oxazepam och diazepam, men med annorlunda verkningsmekanismer. Emedan benzodiazepiner primärt påverkar GABA signalering har alimemazin antihistaminerg och antikolinerg verkan.

PEC för alimemazin enligt Fass.se är 50 ng/L<sup>1</sup> (hänsyn ej taget till exrektionsgrad eller avskiljning i reningsverk). Mätningar i miljön verkar helt saknas<sup>2</sup>. Alimemazin är potentiellt persistent<sup>1</sup>. Som jämförelse är PEC för oxazepam 70 ng/L baserat på försäljningsdata inom SLL, och högst uppmätta koncentration i renat avloppsvatten är 730ng/L<sup>3</sup>. I ytvatten i Sverige har upp till 580ng/L detekterats<sup>4</sup> och i vild fisk har man hittat upp till 13 ng/g<sup>4</sup>.

Effektstudier av alimemazin är mycket bristfälliga. Akuttoxicitet (EC<sub>50</sub> 48h) för vattenloppa är 1,2 mg/L<sup>1</sup>. Studier som specifikt adresserar läkemedlens förväntade verkningsmekanismer i vattenlevande organismer liksom kroniska studier saknas. Oxazepam har studerats ingående m a p beteendeeffekter i fisk ned till 1,8 µg/L, motsvarande halter i fisk om 6,6-36 ng/g<sup>4</sup>. Uppskattad fettlöslighet (logP<sub>OW</sub>) för alimemazin är 5,0 enligt Schultz och Smoldt<sup>5</sup>, och uppskattade logP mellan 4,41 och 4,82 rapporteras i Drugbank<sup>6</sup> vilket indikerar en mycket hög förmåga att biokoncentrera i biota. Sanofi rapporterar, å andra sidan, ett mycket, mycket lägre, experimentellt logP om -0,43 i Fass.se<sup>1</sup>. Det är svårt att förklara denna mycket stora diskrepans. En spekulation är att det experimentella värdet kan vara baserat på saltet – alimemazintartat - och att det därmed är helt irrelevant för miljöriskbedömningen. Critical environmental concentration för alimemazin uppskattas till 50 ng/L (baserat på logP=5,0)<sup>7</sup>. Som jämförelse uppskattas critical environmental concentration för oxazepam till 31 µg/L (logP=2,3)<sup>7</sup>.

**Sammanfattning:** Risken för oxazepam har bedömts som ”högre” baserat på uppmätta koncentrationer i svenskt ytvatten och i svensk vild fisk, och att dessa koncentrationer är mycket nära de som påverkar fiskars beteende<sup>8</sup>. Diazepam metaboliseras till viss del till oxazepam och kan därför bidra till denna risk, i vilken utsträckning är dock oklart. Alimemazin har inte studerats i miljön, och relevanta effektstudier saknas. Det finns emellertid motstridiga fettlöslighetsdata för alimemazin. Om Sanofis rapporterade negativa logP är korrekt är risken att läkemedlet skall anrikas i biota mycket låg och substansen har låg miljörisk. Men, om fettlösligheten i stället är mer än 100,000 gånger högre, såsom flera oberoende källor rapporterar, så är det fullt möjligt att alimemazin ansamlas i biota till halter som kan ge effekter. Om man väljer att utgå från ett högre logP handlar avvägningen mot ett läkemedel med hög risk med relativt gott bedömningsunderlag, mot ett med dåligt underlag och där den begränsade data som finns talar för att effekter i miljön är fullt möjliga. *I dagsläget förordas inte ett utbyte av oxazepam eller diazepam mot alimemazin utan föregående utredning bakom alimemazins fettlöslighet.* Om det visar sig att logP för alimemazin är lågt och därmed sannolikheten för att ansamlas i biota är låg, så är kan eventuell ett utbyte vara motiverat. Prometazin är dock aktuellt som utbytessubstans (se separat bedömning).

<sup>1</sup> <http://www.fass.se> för ”Theralen”

<sup>2</sup> <http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-o>

<sup>3</sup> Fick et al, IVL report C 135 (2015).

<sup>4</sup> Brodin et al. 2013. Science 339; 814.

<sup>5</sup> Schulz et Schmoltdt. Pharmazie 2003; 58:447-474.

<sup>6</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01246>

<sup>7</sup> Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

<sup>8</sup> Goodpoint. Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016. Rapport. November 2016

## Aripiprazol

Läkemedel mot schizofreni<sup>9</sup>, alternativ till haloperidol, risperidon och flupentixol. Alla fyra läkemedlen har multipla måltavlor i centrala nervsystemet.

PEC för aripiprazol enligt Fass.se är 5 ng/L (ej hänsyn taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk)<sup>1</sup>. Inga mätningar av aripiprazol har rapporterats från avloppsvatten eller den yttre miljön, varken i Sverige eller utomlands (se t ex UBAs databas<sup>10</sup>). Orsaken kan dock vara att ingen letat specifikt efter substansen. Aripiprazol bryts ned långsamt i miljön<sup>1</sup>.

Effektstudier av aripiprazol visar på låg toxicitet i akutttester med fisk, vattenloppor och alger. Kroniska studier på vattenloppor visar på en NOEC för reproduktion 2,6 µg/L och i en tidig utvecklingstest på fisk var NOEC för överlevnad 5,8 µg/L<sup>1</sup>. Studier som specifikt adresserar läkemedlets verkningsmekanismer saknas. I jämförelse med haloperidol, risperidon och flupentixol<sup>11</sup> så är effektnivåerna mycket lägre, å andra sidan har mer relevanta tester utförts med aripiprazol.

Uppskattad fettlöslighet (logP) för aripiprazol varierar. Enligt Schultz och Smoldt<sup>12</sup> är logP 5,3, Drugbank rapporterar ett experimentellt logP på 4,5 utan att ange källa och ett predikerat logP mellan 4,9 och 5,2 beroende modell<sup>13</sup>, emedan ett logP om endast 3,0 rapporteras för aripiprazol i FASS<sup>1</sup>. Det är uppenbart av stor betydelse för risken att biokoncentrera i biota om logP är 3 eller 5. De tre alternativa läkemedlen har rapporterade logP mellan 3,5 och 4,2<sup>14</sup>.

Såväl haloperidol som risperidon har rapporterats i vild svensk fisk i halter som överstiger C<sub>max</sub> i human blodplasma<sup>3</sup>. Varken flupentixol eller aripiprazol har detekterats i fisk. C<sub>max</sub> i human blodplasma för aripiprazol är också väsentligt högre (1000 ng/mL<sup>15</sup>) än för de tre alternativa läkemedlen (0,5-6 ng/mL<sup>4</sup>). Om C<sub>max</sub> vid terapeutisk dos är en någorlunda bra reflektion av läkemedlets potens, och denna går att extrapolera till fisk<sup>6</sup> så utgör aripiprazol i miljön en betydligt lägre risk än övriga tre. Det avspeglas i stora skillnader i ”critical environmental concentration” – 1024 ng/L för aripiprazol (beräknat på logP=5,3) och 3,9-129 ng/L för de övriga. Notera att med ett lägre logP skulle critical environmental concentration för aripiprazol vara ännu högre!

**Sammanfattning:** Den identifierade miljörisken med haloperidol och risperidon baseras primärt på att de hittats i vild fisk i halter som överstiger terapeutiska koncentrationer i människa, vilket också är rimligt baserat på deras höga fettlöslighet och uppmätta koncentrationer i svenskt avloppsvatten. Relevanta effektstudier saknas fortfarande vilket gör det svårt att precisera risken, men den bedöms större än för haloperidol, risperidon och flupentixol. Det finns emellertid också en risk att flupentixol kan ansamlas i fisk till nära terapeutiska koncentration. Risken att aripiprazol skall ansamlas i fisk i potenta nivåer bedöms lägre. *Det är därför motiverat ur ett miljöriskperspektiv att byta ut haloperidol och risperidon (båda med något starkare skäl) och flupentixol (mindre starka skäl) mot aripiprazol.*

<sup>9</sup> <http://www.fass.se> för “Aripiprazol STADA”

<sup>10</sup> <http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>

<sup>11</sup> Goodpoint. Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016. Rapport. November 2016

<sup>12</sup> Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474

<sup>13</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01238>

<sup>14</sup> Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

<sup>15</sup> Flanagan RJ. Ann Clin Biochem 1998; 35:261-7

## Glimepirid

Diabetesläkemedel<sup>16</sup>, alternativ till t ex glibenklamid. Båda stimulerar insulinfrisättning från beta-celler och tillhör klassen sulfonureider.

PEC för glimepirid enligt Fass.se är 2,1 ng/L (ej hänsyn taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk)<sup>1</sup>. Glimepirid har inte detekterats (detektionsgräns 10ng/L) vid analyser av orenat eller renat avloppsvatten från ett stort antal reningsverk i Sverige och utomlands (SLLs egna mätserie, samt UBAs databas<sup>17</sup>). Dock rapporteras halter upp till 39 ng/L i renat svenskt avloppsvatten i IVLs nationella screening från 2010<sup>18</sup>. Substansen är inte lättnedbrytbar enligt laborietester<sup>1</sup>.

Effektstudier av glimepirid är bristfälliga. Akuttoxicitet hos såväl vattenloppa som fisk är låg (EC<sub>50</sub> 9.9 mg/L för vattenloppa, och substansen har låg toxicitet för grönalga<sup>1</sup>. Akuttoxiciteten är således något högre än för glibenklamid, men det är tveksamt om man kan dra några slutsatser kring substansernas potens i mer realistiska pg/L eller ng/L koncentrationer baserat på dessa akuttester. Kroniska studier liksom studier som reflekterar läkemedlets verkningsmekanismer saknas för båda.

Uppskattad fettlöslighet (logP) för glimepirid är 4,7<sup>1</sup>. Det är mycket nära fettlösligheten för glibenklamid (4,79<sup>19</sup>) vilket antyder hög sannolikhet för anrikning i biota för båda substanserna. I linje med det har man funnit glibenklamid i svensk fisk i halter nära human terapeutisk plasma koncentration<sup>20</sup>. Man har inte hittat glimepirid i vild fisk, dock är antalet undersökta prover litet. Human plasma C<sub>max</sub> för glimepirid (30 ng/mL) är snarlik den för glibenklamid (50 ng/mL<sup>21</sup>). Critical environmental concentration (där både uppskattad potens och förmåga att anrikas i fisk vägs in) för glibenklamid har uppskattats till 121 ng/L, och för glimepirid 84 ng/L<sup>6</sup>, d v s mycket snarlika koncentrationer.

**Sammanfattning:** Den identifierade miljörisken med glibenklamid baseras primärt på att den hittats i vild fisk i halter nära terapeutiska koncentrationer i människa, vilket också är rimligt baserat på dess höga fettlöslighet och uppmätta koncentrationer i svenskt avloppsvatten. Relevanta effektstudier saknas fortfarande vilket gör det svårt att precisera risken. Risken för glimepirid skall ansamlas i fisk till nära terapeutiska koncentration är ungefär lika stor, och substanserna verkar enligt samma mekanism. *Det är därför inte motiverat ur ett miljöriskperspektiv att byta ut glibenklamid mot glimepirid. Notera att miljörisken bedöms vara lägre för alternativet repaglinid (se separat bedömning).*

---

<sup>16</sup> <http://www.fass.se> för "Glimepirid Actavis"

<sup>17</sup> <http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>

<sup>18</sup> Results from the Swedish National Screening Programme 2010 IVL report B2014 Subreport 3. Pharmaceuticals

<sup>19</sup> <http://www.fass.se> för "Daonil"

<sup>20</sup> Goodpoint. Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016. Rapport. November 2016

<sup>21</sup> Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

## Kandesartan

Läkemedel mot högt blodtryck<sup>22</sup>, alternativ till t ex irbesartan. Båda är antagonister till angiotensin II AT<sub>1</sub> receptorn. Kandesartan administreras oralt som en prodrug, kandesartan cilexetil.

PEC för kandesartan enligt Fass.se är 70 ng/L<sup>1</sup> (hänsyn ej taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk). Ett uppdaterat PEC baserat på 2016 års försäljning (ca 257 miljoner DDD, DDD=8 mg) är 200 ng/L, hänsyn taget till att DDD om 8 mg syftar på kandesartan cilexetil. Mätningar i miljön verkar helt saknas<sup>23</sup>. Kandesartan är potentiellt persistent<sup>1</sup>. Som jämförelse är PEC för irbesartan 302 ng/L<sup>24</sup> Mätningar av irbesartan i in och utgående avloppsvatten i tre reningsverk i Stockholm sedan 2012 visar på halter upp till 373 ng/L och i princip ingen reducering av avloppsvattenbehandlingen. Inte heller i labstudier är irbesartan mikrobiologiskt lättnedbrytbart<sup>3</sup>. I svenska ytvatten har man hittat upp till 56 ng/L.

Effektstudier av såväl kandesartan och irbesartan visar på låg toxicitet (>1mg/L) i vattenlevande organismer, inklusive 28 dygns test med fisk<sup>1,3</sup>. Studier som specifikt adresserar läkemedlens förväntade verkningsmekanismer i vattenlevande organismer saknas dock.

Uppskattad fettlöslighet (logP<sub>ow</sub>) för kandesartan är 4,8 enligt Schulz och Smoldt<sup>25</sup>, och uppskattade logP mellan 4,02 och 5,02 rapporteras i Drugbank. Astrazenca rapporterar ett mycket lägre, experimentellt logD<sub>ow</sub> om -0,675 vid pH 7 i Fass.se<sup>1</sup> och även ett LogP om 1,63 på deras egen website<sup>26</sup> (logD brukar ofta användas för substanser som kan förekomma i joniserad form vid aktuellt pH). Det är svårt att förklara den stora diskrepansen mellan de rapporterade logP värdena. Critical environmental concentration för kandesartan uppskattas till 193 ng/L (baserat på logP=4,8)<sup>6</sup>.

Enligt Sanofi har irbesartan ett logP om 1,13, emedan betydligt högre predikterade logP i Drugbank varierar mellan 4,5 och 5,5. Fick et al använde ett logP om 5,3 för att beräkna critical environmental concentration (50 ng/L) för irbesartan<sup>27</sup> vilket är lägre än halter man hittat i ytvatten i Sverige. Det faktum att irbesartan hittas i vild svensk fisk talar emot ett lågt logP.

**Sammanfattning:** Risken för irbesartan har bedömts som ”lägre” och riskbilden baseras primärt på att läkemedlet återfunnits i ytvatten halter som beräknas biokoncentrera i fisk till terapeutiska koncentrationer, samtidigt som mekanismbaserade effektstudier saknas i akvatiska organismer<sup>5</sup>. Man har också hittat irbesartan i enstaka studerade fiskar, men i halter lägre än terapeutiska. Kandesartan har inte studerats i miljön, och det finns motstridiga fettlöslighetsdata för både kandesartan och irbesartan. Det är därför svårt att bedöma risker för biokoncentration. Därför är det också i dagsläget svårt att ranka dessa läkemedel sinsemellan m a p miljörisk. *I dagsläget förordas inte ett utbyte mot kandesartan.* Om framtida riktade studier visar på låga halter kandesartan i avloppsvatten/miljö och samtidigt en låg förmåga att ansamlas i fisk kan dokumenteras, så skulle ett utbyte kunna vara motiverat.

---

<sup>22</sup> <http://www.fass.se> för ”Atacand”

<sup>23</sup> <http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>

<sup>24</sup> <http://www.fass.se> för ”Aprovel”

<sup>25</sup> Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474

<sup>26</sup> <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/Candesartan-cilexetil.pdf>

<sup>27</sup> Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

## Mirtazapin

Läkemedel mot depression<sup>28</sup>, alternativ till flera SSRI (citalopram, fluoxetin, sertralin) och SNRI (venlafaxin). Påverkar serotonin-signalering via en annan mekanism än SSRI/SNRI.

PEC för mirtazapin enligt Fass.se är 80 ng/L<sup>29</sup> eller 120 ng/L<sup>1</sup> beroende på rapporterande företag/tidpunkt (ej hänsyn taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk). Ett uppdaterat PEC baserat på 2016 års försäljning (ca 41 miljoner DDD) är 166 ng/L. Mätningar i svensk renat avloppsvatten visar på halter mellan 13 och 62 ng/L<sup>30</sup>. Mirtazapin är inte mikrobiologiskt lättnedbrytbart, men bryts ned av solljus<sup>1</sup>.

Effektstudier av mirtazapin visar på låg toxicitet i akutttester med fisk, vattenloppor och alger<sup>1,2</sup>. Kroniska studier liksom studier som specifikt adresserar läkemedlets förväntade verkningsmekanismer i vattenlevande organismer saknas. I jämförelse med de fyra alternativa substanserna<sup>31</sup> så är effekter av mirtazapin på vattenlevande organismer studerad i mindre utsträckning och inte med lika relevanta metoder.

Uppskattad fettlöslighet ( $\log P_{ow}$ ) för mirtazapin är enligt Schulz och Smoldt<sup>32</sup> 3,0, ett snarligt  $\log P$  om 3,09 rapporteras i FASS av Imi Pharma<sup>1</sup> och ett något lägre, experimentellt  $\log P$  om 2,45 rapporteras i FASS av Actavis<sup>1</sup>. De fyra alternativa läkemedlen har rapporterade  $\log P$  mellan 3,3 och 5,3<sup>33</sup>. Samtidigt har mirtazapin ett högre  $C_{max}$  i human blodplasma (0,3  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) än de fyra alternativa läkemedlen (0,01-0,2  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). Dessa omständigheter samverkar till att critical environmental concentration<sup>6</sup> är högst för mirtazapin (13971 ng/L – beräknat på  $\log P=3,0$ ) ganska tätt följt av venlafaxin (6112 ng/L), och därefter fluoxetin (489 ng/L), citalopram (141 ng/L) och sertralin (51 ng/L). Om man använder det experimentellt framtagna  $\log P$ -värdet om 2,45 för mirtazapin så blir critical environmental concentration ännu högre. Om  $C_{max}$  vid terapeutisk dos är en någorlunda bra reflektion av läkemedlets potens, och denna går att extrapolera till fisk<sup>6</sup> så utgör således mirtazapin i miljön en betydligt lägre risk än vad sertralin och citalopram utgör och en lägre risk än vad fluoxetin och venlafaxin utgör.

**Sammanfattning:** Halter i miljön av flera SSRI/SNRI överstiger rapporterade effektkoncentrationer, särskilt för ryggradslösa djur. Dock är studierna med de allra lägsta effektkoncentrationerna ifrågasatta vilket gör riskbedömningen osäker. Dessa läkemedel hittas i vild fisk/i fisk exponerad för renat avloppsvatten, varav sertralin och citalopram i halter som ligger nära terapeutiska koncentrationer i människa. Risken att mirtazapin skall ansamlas fisk i potenta nivåer bedöms lägre än för de alternativa läkemedlen. *Det är därför motiverat ur ett miljöriskperspektiv att byta ut sertralin eller citalopram (något starkare skäl) och fluoxetin eller venlafaxin (mindre starka skäl) mot mirtazapin.*

<sup>28</sup> <http://www.fass.se> för "Mirtazapin Actavis"

<sup>29</sup> <http://www.fass.se> för "Mirtazapin Imi Pharma"

<sup>30</sup> <http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>

<sup>31</sup> Goodpoint. Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016. Rapport. November 2016

<sup>32</sup> Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474

<sup>33</sup> Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

## Nitrofurantoin

Aternativt antibiotikum till ciprofloxacin eller trimetoprim för behandling av urinvägsinfektion<sup>34</sup>. Verkningsmekanismer olik de för kinoloner och trimetoprim, dock inte helt klargjorda och sannolikt komplexa.

Mätningar i miljön eller avloppsvatten saknas helt, även internationellt. PEC enligt Fass.se är 40 ng/L baserat på 2014 års användning (ej hänsyn taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk)<sup>1</sup>. Upp till 50% återfinns i aktiv form i urin, vilket skulle resultera i en PEC på 20 ng/L. Nedbrytningsdata i miljön saknas.

Effektdata på vattenlevande organismer saknas helt. Kända måltavlor saknas i eukaryoter. Uppskattad fettlöslighet (logP) för nitrofurantoin är  $<-0,47^{35}$  vilket dessutom gör biokonzentration i biota mycket osannolik. Uppskattad PNEC för resistensselektion är 64000 ng/L<sup>36</sup> vilket ger en mycket god marginal mot PEC och även mot förväntade halter i inkommande avloppsvatten till reningsverk.

Ciprofloxacin förekommer i svenska reningsverk i koncentrationer som överstiger den lägsta observerade koncentration som selekterar för antibiotikaresistens<sup>37</sup> och även PNEC<sup>resistens</sup> baserad på minsta koncentration som helt hämmar tillväxt hos bakterier<sup>3</sup>. Detta i sig tyder på en uppenbar risk, men det är fortfarande inte klarlagt om eller i vilken utsträckning det sker selektion för kinolon-resistens i svenska reningsverk eller nedströms dessa. Det skall tilläggas att risker kopplat till stora utsläpp till miljön i samband med utländsk produktion av ciprofloxacin har påvisats<sup>38</sup>.

Trimetoprim har hittats i orenat kommunalt avloppsvatten i Sverige i halter upp till 1400 ng/L och i renat avloppsvatten upp till 500 ng/L<sup>39</sup>. Detta är halter som överstiger PNEC<sup>resistens</sup> baserad på minsta koncentration som helt hämmar tillväxt hos bakterier<sup>3</sup>. Detta i sig tyder på en uppenbar risk, men det är fortfarande inte klarlagt om eller i vilken utsträckning det sker selektion för trimetoprim-resistens i svenska reningsverk eller nedströms dessa. De flesta typer av antibiotikaresistensgener minskar i relativ förekomst (antal resistensgener per bakterie) från ingående till utgående vatten i svenska reningsverk. Det finns emellertid data som tyder på att resistensgener för trimetoprim inte reduceras, vilket skulle kunna tyda på selektion av trimetoprim i reningsverken<sup>40</sup>.

**Sammanfattning:** Nitrofurantoin bedöms ha låg miljörisk, både för eukaryoter (inklusive fisk) och bakterier (inklusive risk för antibiotikaresistens-selektion) även om användningen skulle öka betydligt. *Ur ett miljöperspektiv är därför det sammantagna vetenskapliga stödet för utbyte av såväl ciprofloxacin som trimetoprim mot nitrofurantoin starkt.*

---

<sup>34</sup> <http://www.fass.se> för "Furadantin"

<sup>35</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00698>

<sup>36</sup> Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*. 86:140-149

<sup>37</sup> Gullberg, E., Cao, S., Berg, O. G., Ilbäck, C., Sandegren, L., Hughes, D., & Andersson, D. I. (2011). Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS pathogens*, 7(7), e1002158.

<sup>38</sup> Larsson DGJ. (2014) Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 369: 20130571

<sup>39</sup> Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram (Fick et al, IVL Report B2014 (2011))

<sup>40</sup> Bengtsson-Palme J, Hammarén R, Pal C, Östman M, Björleinius B, Flach C-F, Fick J, Kristiansson E, Tysklind M, Larsson DGJ. (2016). Elucidating selection processes for antibiotic resistance in sewage treatment plants using metagenomics. *Science of the Total Environment*. 572:697-712.

## Pivmecillinam (mecillinam)

Betalaktam-antibiotikum, alternativ till t ex ciprofloxacin för behandling av urinvägsinfektion<sup>41</sup>. Pivmecillinam är prodrug till den aktiva substansen mecillinam. Verkningsmekanismer som andra betalaktamer (bidning till penicillin binding protein och därmed hämning av cellväggsupbyggnad) och helt olik kinolonernas verkan.

Mätningar i miljön eller avloppsvatten saknas helt, även internationellt. PEC för mecillinam enligt Fass.se är 67 ng/L (ej hänsyn taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk)<sup>1</sup> men baserat på 2016 års försäljning är PEC för mecillinam 138 ng/L (notera att DDD på 0,6 g syftar på prodrug som ej når miljön, så för beräkning av PEC har hänsyn tagits till skillnaden i molekylmassa). Upp till 50% av intagen dos återfinns i aktiv form i urin, vilket skulle ge en PEC på 69 ng/. Substansen är inte lättnedbrytbar<sup>1</sup>. I en test med aktivt slam (imiterar slamprocessen i ett reningsverk) bryts mecillinam ned med en halveringstid på 0,5-0,7 dagar<sup>1</sup>. Samtidigt är fettlösligheten låg (se nedan) vilket talar för att mecillinam huvudsakligen kommer att fördela sig i vattenfasen (ej undersökt).

Mecillinam är helt otoxiskt i akuttox-tester med fisk, vattenloppor och grönalga<sup>1</sup>. Måltavlor för mecillinam saknas i eukaryoter. Uppskattad fettlöslighet (logP) för mecillinam är 0,7<sup>1</sup> vilket dessutom gör biokoncentration i biota mycket osannolik. Uppskattad PNEC för resistensselektion är 1000 ng/L<sup>42</sup>. EC<sub>50</sub> för cyanobakterier är 60µg/L som med en säkerhetsfaktor om 100 ger en PNEC på 600 ng/L<sup>1</sup>. Även om det inte är undersökt kan man förvänta sig additiva effekter av olika betalaktam antibiotika med liknande verkningsmekanism.

**Sammanfattning:** Pivmecillinam bedöms ha låg miljörisk för eukaryoter, även för kroniska effekter trots att dessa ej är undersökta. För bakterier (inklusive risk för antibiotikaresistensselektion) bedöms risken låg i miljön (exponering ca 1/10 av PNEC<sup>resistens</sup>) men i inkommande avloppsvatten kan man inte utesluta att selektiva koncentrationer kan uppnås. Då mätningar saknas är det dock sannolikt att verkliga koncentrationer är lägre, kanske betydligt lägre. Det finns risk för additiv effekt med övriga betalaktamantibiotika. Alternativet ciprofloxacin förekommer i svenska reningsverk i koncentrationer som överstiger den lägsta observerade koncentration som selekterar för antibiotikaresistens<sup>43</sup> och även PNEC<sup>resistens</sup> baserad på minsta koncentration som helt hämmar tillväxt hos bakterier<sup>3</sup>. Detta i sig tyder på en uppenbar risk, men det är fortfarande inte klarlagt om eller i vilken utsträckning det sker selektion för kinolonresistens i svenska reningsverk eller nedströms dessa. Det skall tilläggas att risker kopplat till stora utsläpp till miljön i samband med utländsk produktion av ciprofloxacin har påvisats<sup>44</sup>. Ciprofloxacin bedöms utgöra större miljörisk än pivmecillinam. *I dagsläget bedöms därför utbyte av ciprofloxacin mot pivmecillinam rimligt ur ett miljöperspektiv. Alternativet nitrofurantoin bedöms dock utgöra ännu lägre risk än pivmecillinam.*

<sup>41</sup> <http://www.fass.se> för "Selexid"

<sup>42</sup> Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*. 86:140-149

<sup>43</sup> Gullberg, E., Cao, S., Berg, O. G., Ilbäck, C., Sandegren, L., Hughes, D., & Andersson, D. I. (2011). Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS pathogens*, 7(7), e1002158.

<sup>44</sup> Larsson DGJ. (2014) Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 369: 20130571

## Prometazin

Läkemedel mot bl a oro<sup>45</sup>, alternativ till t ex bensodiazepiner, såsom oxazepam och diazepam, men med annorlunda verkningsmekanismer. Emedan benzodiazepiner primärt påverkar GABA signalering har alimemazin antihistaminerg och antikolinerg verkan, liknande alimemazin.

PEC för prometazin enligt Fass.se är 47 ng/L<sup>1</sup> (hänsyn ej taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk). Mätningar har utförts i avloppsvatten från flera europeiska länder, men substanser har inte detekterats (detektionsgräns 10ng/L)<sup>46</sup>. Undersökningar i in och utgående avloppsvatten från tre reningsverk i Stockholmsregionen sedan 2012 visar inte heller på mätbara nivåer (rapporterad detektionsgräns 0,5 ng/L). Nedbrytningsdata för prometazin saknas<sup>1</sup>. Som jämförelse är PEC för oxazepam 70 ng/L baserat på försäljningsdata inom SLL, och högst uppmätta koncentration i renat avloppsvatten är 730ng/L<sup>47</sup>. I ytvatten i Sverige har upp till 580ng/L detekterats<sup>48</sup> och i vild fisk har man hittat upp till 13 ng/g<sup>4</sup>.

Effektstudier av prometazin på vattenloppa visar på effekter på reproduktion vid 180 µg/L<sup>49</sup>. Studier på fisk saknas. Oxazepam har under de senaste åren studerats ingående m a p beteendeffekter i fisk, och man har kunnat konstatera beteende-effekter ned till 1,8 µg/L vilket motsvarar halter i abborrmuskel om 6,6-36 ng/g<sup>4</sup>.

Uppskattad fettlöslighet (logP<sub>ow</sub>) för prometazin är 4,5 enligt Schulz och Smoldt<sup>50</sup>, och uppskattade logP mellan 4,29 och 4,54 rapporteras i Drugbank<sup>51</sup> vilket indikerar en mycket hög förmåga att biokoncentrera i biota. Företaget Meda rapporterar ett snarlikt experimentellt logP om 4,8 i Fass.se<sup>1</sup>. Critical environmental concentration för prometazin uppskattas till 197 ng/L (baserat på logP=4,5)<sup>52</sup>. Som jämförelse uppskattas critical environmental concentration för oxazepam till 31 µg/L (logP=2,3)<sup>8</sup>.

**Sammanfattning:** Risken för oxazepam har bedömts som ”högre” baserat på uppmätta koncentrationer i svenskt ytvatten och i svensk vild fisk, och att dessa koncentrationer är mycket nära de som påverkar fiskars beteende<sup>53</sup>. Diazepam metaboliseras till viss del till oxazepam och kan därför bidra till denna risk, i vilken utsträckning är dock oklart. Prometazin är inte lika väl undersökt avseende effekter, och det har en fettlöslighet som tyder på god förmåga att anrikas i biota. Dock har prometazin, trots undersökningar i många länder, inklusive Sverige inte detekterats i kommunalt avloppsvatten. Miljörisken med prometazin bedöms därför låg. Ett *utbyte av oxazepam eller diazepam mot prometazin rekommenderas således ur ett miljöperspektiv.*

---

<sup>45</sup> <http://www.fass.se> för ”Lergigan”

<sup>46</sup> <http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-o>

<sup>47</sup> Fick et al, IVL report C 135 (2015).

<sup>48</sup> Brodin et al. 2013. Science 339; 814.

<sup>49</sup> Furuhausen S et al. 2014. PLOS One, Volume 9, Issue 8, e105028.

<sup>50</sup> Schulz et Schmoltdt. Pharmazie 2003; 58:447-474.

<sup>51</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01246>

<sup>52</sup> Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

<sup>53</sup> Goodpoint. Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016. Rapport. November 2016

## Repaglinid

Diabetesläkemedel<sup>54</sup>, alternativ till t ex glibenklamid. Båda stimulerar insulinfrisättning från beta-celler men repaglinid tillhör inte klassen sulfonureider.

PEC för repaglinid enligt Fass.se är 24 ng/L (ej hänsyn taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk)<sup>1</sup> och baserat på 2016 års försäljning är PEC för repaglanid 36 ng/L. Mätningar i svenskt renat avloppsvatten från ett ganska stort antal reningsverk visar på halter upp till 6 ng/L och i mätningar i Frankrike har upp till 12 ng/L rapporterats (SLLs egna mätserie, samt UBAs databas<sup>55</sup>). PEC är dock relativt ointressant när goda MEC data finns. Baserat på mätningar i avloppsvatten är således halter i ytvatten realiteten <6ng/L och vanligen under 1 ng/L. Substansen är inte lättnedbrytbar enligt laboratorietester<sup>1</sup> vilket stöds av SLLs mätserie av läkemedelshalter i inkommande och renat kommunalt avloppsvatten.

Effektstudier av repaglinid är bristfälliga. Akuttoxicitet i vattenloppa är låg (LOEC 100 mg/L<sup>1</sup>) vilket är samma som för glibenklamid. Kroniska studier liksom studier som reflekterar läkemedlens verkningsmekanismer saknas för båda.

Uppskattad fettlöslighet (logP) för repaglanid är 2,5. Det skall jämföras med den betydligt högre fettlösligheten för glibenklamid (4,79<sup>56</sup>) och därmed betydligt högre sannolikhet för anrikning i biota. I linje med det har man funnit glibenklamid i svensk fisk i halter nära human terapeutisk plasma koncentration<sup>57</sup>. Samtidigt är lägsta Cmax för repaglinid något lägre (8,36 ng/mL<sup>58</sup>) än för glibenklamid (50 ng/ml<sup>59</sup>) vilket antyder att repaglinid sannolikt är något mer potent givet samma koncentration i kroppen. Critical environmental concentration (där både uppskattad potens och förmåga att anrikas i fisk vägs in) för glibenklamid har uppskattats till 121 ng/L<sup>6</sup>, medan den för repaglinid skulle bli ca 950 ng/L<sup>60</sup>.

**Sammanfattning:** Den identifierade miljörisken med glibenklamid baseras primärt på att den hittas i vild fisk i halter nära terapeutiska koncentrationer i människa, vilket också är rimligt baserat på dess höga fettlöslighet och uppmätta koncentrationer i svenskt avloppsvatten. Relevanta effektstudier saknas fortfarande vilket gör det svårt att precisera risken. Risken för repaglinid skall ansamlas i fisk till nära terapeutiska koncentration är dock betydligt lägre, även om försäljningen ökar kraftigt. *Det är därför motiverat ur ett miljöriskperspektiv att byta ut glibenklamid mot repaglinid.*

---

<sup>54</sup> <http://www.fass.se> för "Novonorm"

<sup>55</sup> <http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-o>

<sup>56</sup> <http://www.fass.se> för "Daonil"

<sup>57</sup> Goodpoint. Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016. Rapport. November 2016

<sup>58</sup>Thomsen, M. S., Chassard, D., Evène, E., Nielsen, K. K. and Jørgensen, M. (2003), Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Caucasian and Japanese Subjects. The Journal of Clinical Pharmacology, 43: 23–28.

<sup>59</sup> Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

<sup>60</sup> Fitzsimmons, P.N., Fernandez, J.D., Hoffman, A.D., Butterworth, B.C., Nichols, J.W., 2001. Branchial elimination of superhydrophobic organic compounds by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Aquat. Toxicol. 55, 23–34.

## Ulipristal

Alternativ till levonogestrel som postkoitalt preventivmedel<sup>61</sup>, men ej som oralt antikonceptionsmedel som tas dagligen, eller i implantat, vilka är andra viktiga användningsområden för levonorgestrel. Ulipristal verkar som modulator/antagonist till progesteronreceptorn i stället för agonist såsom levonogestrel gör.

Mätningar i miljön saknas helt, även internationellt. PEC enligt fass.se är 0,02 ng/L vilket motsvarar en mycket låg användning (160 g/år, data från 2011)<sup>62</sup>. För postkoital antikonception är doseringen av levonorgestrel 1,5 mg engångsdos, medan ulipristal ges i 30 mg engångsdos. Varje dos som byts ut skulle därför medföra en liten minskning i levonorgestrelhalt i miljön men en betydligt större ökning i ulipristalhalt (ej hänsyn taget till exkretionsgrad eller avskiljning i reningsverk). Ulipristal bedöms ej som lättnedbrytbar (teoretisk bedömning)<sup>63</sup>. En av urin-metaboliterna av ulipristal är aktiv (monometylerad), men övriga ej och kan antagligen inte reaktiveras (de-metyleras) med lätthet, att jämföra med levonorgestrel som primärt utsöndras som glukoronid-konjugat, vilka lätt kan avspjälkas av bakterier i reningsverk, vilket i sin tur regenererar den aktiva substansen<sup>64</sup>.

Effektdata på vattenlevande organismer saknas helt. Uppskattad fettlöslighet ( $\log P_{ow}$ ) för ulipristal är 4,2-4,6<sup>65</sup> vilket sannolikt är lågt nog för att substansen till betydande del skall kunna hamna i avloppsvatten-fasen, men samtidigt högt nog för att leda till betydande biokoncentration i fisk. Levonorgestrel har som jämförelse ett  $\log P$  på 3,8. Den miljöinformation som finns i fass (för Esmya) att substansen har låg potential att bioackumulera är irrelevant, då den grundas på ulipristal-acetat, vilket är den mer vattenlösliga pro-drugen som inte kommer att nå miljön. Ulipristal binder ej till Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)<sup>66</sup> till skillnad från levonogestrel. Just bindning till SHBG misstänks bidra till den exceptionellt höga biokoncentrationsförmågan (och därmed potens) som observerats i fisk för levonorgestrel<sup>67 68</sup>. Därför är det möjligt att ulipristal ackumuleras sämre i fisk trots högre  $\log P$ .

**Sammanfattning:** Utbyte av levonorgestrel mot ulipristal som postkoitalt antikonceptionsmedel kan bara påverka levonogestrelhalten i miljön marginellt då utbytet bara omfattar del av användningsområdet för levonorgestrel. Samtidigt kan utbyte leda till en motsvarande större höjning av ulipristalhalten i miljön. Det är oklart om ulipristal är mindre potent för fisk än vad levonorgestrel är. Om ulipristal ansamlas i fisk till nivåer som närmar sig terapeutiska nivåer så är det sannolikt att fortplantningen kan störas, baserat på verkningsmekanismen. På grund av bristfälliga data kring såväl halter i miljön som effekter av ulipristal är bedömningar av risk mycket osäker. *Ett utbyte av levonorgestrel mot ulipristal förordas därför inte*, men kan vara aktuellt om relevanta data kring spridning till miljön, biokoncentration och effekter tas fram för ulipristal. Ulipristal är ej aktuell att inkludera i övervakning av avloppsvatten om inte exceptionellt känslig analysmetod utvecklas ( $LOQ \ll 1$  ng/L).

<sup>61</sup> <http://www.fass.se> för "ellaOne"

<sup>62</sup> <http://www.fass.se> för "Esmya"

<sup>63</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08867>

<sup>64</sup> Larsson D.G.J., Adolfsson-Erici M., Parkkonen J., Pettersson, M., Berg H., Olsson P.-E. and Förlin L. 1999. Ethinylloestradiol - an undesired fish contraceptive? *Aquatic Toxicology* 45 (2-3), 91-97.

<sup>65</sup> <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08867>

<sup>66</sup> Russo JA, Creinin MD. 2010. Ulipristal acetate for emergency contraception. *Drugs Today (Barc)*. Sep;46(9):655-60.

<sup>67</sup> Miguel-Queralt, S.; Hammond, G. L. Sex hormone-binding globulin in fish gills is a portal for sex steroids breached by xenobiotics. *Endocrinology* 2008, 149, 4269-4275.

<sup>68</sup> Fick, J.; Lindberg, R. H.; Parkkonen, J.; Arvidsson, B.; Tysklind, M.; Larsson, D. G. J. Therapeutic levels of levonorgestrel detected in blood plasma of fish: Results from screening rainbow trout exposed to treated sewage effluents. *Environ. Sci. Technol.* 2010, 44, 2661-2666.