

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.

**Jämförande bedömning av miljörisk vid användning av  
kalciumantagonisterna amlodipin och felodipin**

---

2018-06-01

## Dataunderlag och bedömning av relativ miljörisk för amlodipin och felodipin

Både amlodipin och felodipin är kalciumantagonister och används primärt för att behandla hypertoni. DDD är 5 mg för båda.

Utan hänsyn taget till eliminering i kroppen eller avskiljning/nedbrytning i reningsverk är PEC (baserat på EMAs riktlinjer) för amlodipin 153 ng/L och 70 ng/L för felodipin givet förskrivningsdata för Sverige 2017. I SLLs interna mätserie 2004-2015 uppmättes amlodipin i halter upp till 14 ng/L i renat avloppsvatten, medan motsvarande högsta halt för felodipin var 31 ng/L<sup>1</sup>. I Naturvårdsverkets screeningar analyserades felodipin i den ena rapporten, men låg under detektionsgräns (10 ng/L) i alla prover<sup>2</sup>. Amlodipin analyserades ej.

Uppgifter kring fettlöslighet varierar. Fick et al (2010) utgick från predikterade LogP data<sup>3</sup>. Med samma prediktionsmetod bedöms amlodipin vara mycket mindre fettlösligt (logP=2,1) än felodipin (logP=4,5). Experimentella data (metodik delvis oklar) tyder på en något mindre skillnad (amlodipin logP=3,0<sup>4</sup>; felodipin 3,8 till 3,86<sup>5</sup>).

Terapeutisk plasmahalt är något lägre för felodipin (1 µg/L) än för amlodipin (5 µg/L)<sup>6</sup>. Baserat på direkt jämförbara logP om 4,5 och 2,1 resulterar detta sammantaget i en mycket stor skillnad avseende "Critical Environmental Concentration" (CEC; felodipin 4,2 ng/L, amlodipin 7003 ng/L;)<sup>3</sup>. Med utgångspunkt från de experimentella logP-data blir dock skillnaderna i CEC mindre.

Effektstudierna är få och bristfälliga för båda substanser. En studie rapporterar ett LOEC om 10 µg/L för amlodipin för regeneration av i sötvattenspolypen *Hydra vulgaris*<sup>7</sup>. Det förefaller som om scoringen som genomfördes i studien inte var blindad, vilket är en brist. Jämförbara studier finns inte för felodipin. AstraZeneca rapporterar primärt standardtester för felodipin<sup>8</sup>, och Pfizer motsvarande för amlodipin<sup>9</sup>. Det finns dock jämförbara data för t ex 96h LC50 i regnbåge (amlodipin 14 mg/L; felodipin 50 µg/L) som tyder på en mycket högre toxicitet för felodipin, vilket också rymmer med en högre fettlöslighet. Studier som är designade för att specifikt adressera läkemedlens verkningsmekanism i akvatiska organismer saknas.

## Sammanfattning

Även om de finns vissa oklarheter kring substansernas exakta fettlöslighet så tyder både kemiska data och jämförbara effektdata på att felodipin är mer ekotoxiskt än amlodipin. Det kan inte uteslutas att felodipin kan ha effekter ned till låga ng/L-nivåer, baserat på predikterad fettlöslighet, predikterad biokoncentrationsförmåga och potens i människa. För amlodipin finns inget som tyder på effekter i låga ng/L-nivåer. **Ett utbyte av felodipin mot amlodipin förordas därför ur miljösynpunkt. Det skall dock påpekas att bevisvärdet för miljörisk av felodipin inte är särskilt högt.**

<sup>1</sup> SLLs interna mätserie 2004-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.

<sup>2</sup> Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram. Fick et al, IVL Report B2014 (2011)

<sup>3</sup> Fick J et al 2010. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 58: 516-523

<sup>4</sup> Austin RP et al; J Pharm Sci 84: 1180-83 (1995)

<sup>5</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>6</sup> Schulz et Schmoldt. Pharmazie 2003; 58:447-474

<sup>7</sup> Pascoe D et al, Chemosphere 51 (2003) 521-528.

<sup>8</sup> Fass.se, data för Plendil, AstraZeneca

<sup>9</sup> Pfizer 2009. Säkerhetsdatablad för "Caduet" v 1.4.

[http://www.pfizer.com/files/products/material\\_safety\\_data/665.pdf](http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/665.pdf)

Not: Bedömningen syftar till att klassa relativa risker mellan användning av de aktuella substanserna, inte absolut risknivå i miljön. Bedömningen är huvudsakligen sammanställd av Professor Joakim Larsson på uppdrag av Goodpoint AB. Även om det är en expertbedömning med syfte att beakta och sammanväga relevant litteratur så är informationen inte nödvändigtvis heltäckande eller fullständig.