

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.

Inkontinensläkemedel: jämförande miljöriskbedömning



2026-01-05

Användning

Solifenacin, tolterodin och fesoterodin är antikolinergika som används vid överaktiv blåsa och trängningsinkontinens. De hämmar främst M3-muskarinreceptorer i detrusormuskeln som drar samman urinblåsan, vilket minskar ofrivilliga kontraktioner och leder till färre trängningar och inkontinensepisoder. Fesoterodin är en prodrug som omvandlas till den aktiva metaboliten 5-hydroximetyl-tolterodin (5-MHT), med liknande farmakologisk profil och aktivitet som tolterodin. Mirabegron och vibegron är i stället β_3 -adrenerga agonister som relaxerar urinblåsans muskler under lagringsfasen och därmed ökar blåskapaciteten och minskar urinträngningar. Antikolinergika och β_3 -adrenerga agonister har olika biverkningsprofiler, men båda preparatgrupperna har likvärdiga effekter vid behandling av trängningsinkontinens och överaktiv blåsa.

Metabolism, utsöndring samt predikterade miljökoncentrationer

Flera inkontinensläkemedel karakteriseras av en omfattande metabolism, där både modersubstanser och deras aktiva metaboliter bidrar till den farmakologiska effekten. Eftersom aktiva metaboliter som 5-HMT (5-hydroximetyltolterodin) och 4R-hydroxi-solifenacin utsöndras i betydande mängder krävs att metabolism och utsöndring av såväl modersubstanser som eventuella aktiva metaboliter beaktas genomgående för att på ett rättvisande sätt utföra en jämförande miljörisksbedömning.

Solifenacin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4 till flera metaboliter, där 4R-hydroxi-solifenacin är den enda som är farmakologiskt aktiv. Denna metabolit uppvisar en liknande antimuskarin potens som modersubstansen, men når avsevärt lägre plasmanivåer. De övriga metaboliterna, främst N-oxid, 4R-hydroxi-N-oxid samt ett N-glukuronid av solifenacin, betraktas som farmakologiskt inaktiva. Utsöndringen domineras av inaktiva metaboliter, medan endast en mindre del av dosen återfinns som modersubstans eller aktiv metabolit. För miljörisksbedömningen innebär detta att både solifenacin och den aktiva metaboliten 4R-hydroxi-solifenacin bör övervägas, medan övriga metaboliter är mindre relevanta.

Tolterodin metaboliseras främst via CYP2D6 till den aktiva metaboliten 5-HMT, som har ungefär samma muskarinreceptorpotens som modersubstansen och dessutom högre fri fraktion i plasma. I exkreta dominerar andra metaboliter och endast en mindre andel utsöndras som tolterodin eller 5-HMT. Fördelningen påverkas av CYP2D6-genetik, vilket innebär att den utsöndrade andelen modersubstans och aktiv metabolit varierar på populationsnivå. I Sverige bedöms ca 75% vara normala metaboliserare. En uppskattning av exkreerad andel toterodin och 5-HMT i Sverige är 5–10% som 5-HMT och 1–3% som tolterodin (resten framför allt som relativt inaktiva karboxylsyrametaboliter). Ur miljörisksynpunkt är både tolterodin och 5-HMT relevanta att inkludera.

Fesoterodin är en prodrug med låg affinitet till muskarina receptorer och som mycket snabbt hydrolyseras av esteraser till 5-HMT, vilket innebär att modersubstansen endast förekommer i försumbar omfattning systemiskt och i urin och avföring. All farmakologisk aktivitet, liksom sannolikt all miljörelevant aktivitet, utgörs därför av 5-HMT. Den största delen av dosen utsöndras som inaktiva oxidativa metaboliter, medan en mindre andel återfinns som 5-HMT. Fesoterodin kan därmed primärt betraktas som en källa till 5-HMT i miljön, och miljörisksbedömningen bör fokusera helt på denna aktiva metabolit.

Mirabegron genomgår metabolism via flera parallella enzymatiska och icke-enzymatiska vägar och bildar ett flertal metaboliter, bland annat O-glukuronider, karboxylsyrametaboliter och hydrolysisprodukter. Samtliga kända metaboliter är farmakologiskt inaktiva, och mirabegron i fri form står därför för all β_3 -agonistisk aktivitet. En betydande del av utsöndringen sker som metaboliter, inklusive glukuronider av modersubstansen som vid hydrolysis i reningsverk sannolikt kan återbilda

densamma. Vid miljöriskbedömningen är det därför relevant att beakta både direkt utsöndrad moderssubstans och eventuell bildning från konjugat, medan övriga metaboliter saknar farmakologisk betydelse.

Vibegron metaboliseras endast i begränsad utsträckning, och en mycket stor del av dosen utsöndras som oförändrad substans, främst via faeces men även urin. Endast en mindre del metaboliseras, varav en O-glukuronid är den kvantitativt viktigaste cirkulerande metaboliten; denna är farmakologiskt inaktiv men kan fungera som en potentiell källa till vibegron i miljön vid dekonjugering. Såväl vibegron som dess glukuronider är därför relevanta för en miljöriskbedömning.

Ingen av substanserna återfinns i den tyska miljömyndigheten UBAs databas över läkemedel i miljön. En sökning i den öppna litteraturen visar inte heller på några mätningar i vattenmiljö eller avloppsvatten för någon av substanserna. Därför återstår exponeringsbedömning/uppskattade koncentrationer i vattenmiljön som baseras på försäljning och förväntad utsöndring (PEC; Tabell 1). PEC har beräknats för såväl moderssubstanser som aktiva metaboliter och utgår från försäljning i hela Sverige under 2024 (ingen avgörande skillnad i relativa försäljningsvolymen i Region Stockholm). Oavsett om man tar hänsyn till eller bortser från metabolism är PEC mycket lågt för de tre antikolinergiska substanserna solifenacin, tolterodin och fesoterodin och deras aktiva metaboliter (tabell 1). För mirabegron är PEC högre. Om all utsöndrad glukuronid omvandlas till moderssubstans i avloppsvattnet blir PEC för mirabegron 27 ng/L. Då vibegron inte försålades alls i Sverige under 2024 blir PEC noll.

Det saknas publikt tillgängliga data kring potentiell persistens i miljön förutom för fesoterodin (irrelevant) och mirabegron. Den senare anges som mycket persistent (halveringstid över 180 dagar i sediment). Vibegron har en snarlik struktur och man kan därför misstänka att denna substans också bryts ned långsamt i miljön.

Tabell 1. Försäljning och predikterad miljökoncentration.

Aktiv moderssubstans inkl. aktiv metabolit	DDD WHO (mg)	Försäljning riket 2024 (kg)	Försäljning riket 2024 (DDD)	PEC ingen metabolism (ng/L)	utsöndrad substans uppskattad andel (%)	justerad PEC uppskattning (ng/L)
solifenacin	5	27,90	7 400 623	3,64	11	0,40
<i>4R-hydroxi-solifenacin</i>					8	0,29
<i>glukuronider</i>					okänt, låg	-
tolterodin	4	14,86	5 425 067	1,94	1-3	0,04
<i>5-HMT</i>					5-10	0,15
<i>glukuronider</i>					okänt, låg	-
fesoterodin	4	5,20	1 675 996	0,68	mkt låg	<0,01
<i>5-HMT</i>					5-14	0,07
<i>glukuronider</i>					okänt, låg	-
mirabegron	50	689,86	13 797 194	90,03	6-25	13,50
<i>glukuronider</i>					10-20	13,50
vibegron	75	-	-	-	73	-
<i>glukuronider</i>					3-6	-

PEC=predikterad koncentration i ytvatten beräknad enligt EMAs riktlinjer samt separata PEC för moderssubstanser respektive metaboliter baserade på uppskattad utsöndring i urin/avföring.

Konservering av måltavlor

Muskarina receptorer (M1–M5), som utgör målprotein för solifenacin, tolterodin, 5-HMT och 4R-hydroxi-solifenacin, är starkt konserverade hos fisk och funktionellt konserverade hos kräfdjur, men saknas hos alger. β -adrenerga receptorer, mål för mirabegron och vibegron, är delvis konserverade hos fisk men saknas hos kräfdjur och alger. Sammantaget innebär detta att plasmamodellen är relevant för fisk för samtliga aktiva substanser, potentiellt relevant för kräfdjur för de antimuskarina substanserna, men inte tillämpbar för alger. Eventuella effekter i alger drivs sannolikt av ospecifik toxicitet snarare än receptorverkan. Eftersom vattenloppor saknar fullt konserverade målproteiner för dessa läkemedel kan eventuella höga effektnivåer för vattenloppor inte direkt extrapoleras till t.ex. fisk utan måste tolkas med försiktighet.

Akvatisk ekotoxicitet

Inga rapporter över akvatisk ekotoxicitet har kunnat identifieras i den vetenskapliga litteraturen för någon av substanserna. Det finns publika regulatoriska miljörisk-data för tolterodin, fesoterodin och mirabegron men saknas för övriga. De data som finns tillgängliga visar genomgående på höga effektnivåer (mg/L; tabell 2). Man kan notera att ekotox-tester utförda med fesoterodin (i fumarat-form) är inte särskilt relevant ur ekotoxikologisk synvinkel eftersom fesoterodin är en prodrug som inte beräknas nå vattenmiljön efter användning. Då även tolterodin utsöndras i högre grad som aktiv metabolit (5-HMT; tabell 1) så täcker ekotoxikologiska tester med tolterodin (i tartrat-form) endast upp en del av miljörisk-scenariot. Det är osannolikt att tolterodin skulle omvandlas till 5-HMT i vatten då detta är en CYP-beroende, aktiv process.

Tabell 2. Ekotoxikologiska effekt-data (lägsta rapporterade per substans)

Aktiv modersubstans inkl. aktiv metabolit	Test (känsligaste)	NOEC (mg/L)	LC50 (mg/L)	Referenser
solifenacin	Inga data			
<i>4R-hydroxi-solifenacin</i>	Inga data			
tolterodin (tartrat)	<i>Daphnia magna</i> , 48 h		1,7	Pfizer (2018)
<i>5-HMT</i>	Inga data			
fesoterodin (fumarat)	<i>Daphnia magna</i> , 21 d	3,2		European Medicines Agency (2007)
<i>5-HMT</i>	Inga data			
mirabegron	<i>Daphnia sp.</i> , kronisk	1,01		European Medicines Agency (2012, 2024)
vibegron	Inga data			

NOEC=No Observable Effect Concentration

LC50=concentration resulting in 50% lethality

Jämförande bedömning enligt fiskplasmamodellen

Biokoncentrationsbedömningen kompliceras av att de flesta av substanserna är protonerade baser vid miljörelevanta pH, vilket gör att deras fördelningskoefficient logD vid neutralt pH blir betydligt lägre än logP vilket leder till minskad bioackumuleringspotential. För dessa substanser är logP därför starkt missvisande för att bedöma biokoncentration, och logD bör användas som primär parameter. Tre av modersubstanserna utsöndras dessutom som mer polära aktiva metaboliter, vilket ytterligare reducerar biokoncentrationspotentialen. De β 3-adrenerga agonisterna (mirabegron, vibegron) skiljer

sig genom att vara huvudsakligen neutrala vid pH 7,4 och särskilt vibegron har en betydligt större möjlighet till bioackumulering än övriga substanser.

För de aktuella substanserna varierar rapporterade logP- och logD-värden mellan olika källor, särskilt för de protonerade antimuskarina substanserna där små skillnader i pKa-antaganden ger stora utslag i beräknat logD vid pH 7,4. LogD-värdena bör därför betraktas som uppskattningar och användas främst som ett jämförande mått på relativ biokoncentrationspotential mellan substanserna.

Fiskplasmamodellen bygger på att human Cmax återspeglar en farmakologiskt potent koncentration. Därför måste summan av moderssubstans + aktiva metaboliter beaktas för varje substans när sådana metaboliter förekommer (enkel summering fungerar när metaboliten har liknande receptorpotens som moderssubstansen, vilket stämmer här). För solifenacin innebär detta att Cmax för 4R-hydroxi-solifenacin adderas till moderssubstansen, och motsvarande gäller för tolterodin/5-HMT samt för fesoterodin/5-HMT.

Tabell 3. Jämförande miljöriskbedömning baserad på fiskplasmamodellen

Aktiv moderssubstans inkl. aktiv metabolit	logP	logD pH 7,4	Cmax (ng/ml)	Cmax summa aktiva substanser (ng/ml)	Tillämpad Cmax för fiskplasmamodellen (ng/ml)	CEC (ng/L)	PEC/CEC riket	CEC/100M doser
solifenacin	3,9	1,5	32,3	34	34	20 724	0,00002	0,00026
4R-hydroxi-solifenacin	3	0,6	1-3	34	34	94 076	<0.00001	0,00004
tolterodin	5,6	1,8	3,4	6,1	1,9	699	0,00006	0,00102
5-HMT	3,2	0,5	2,7	6,1	1,9	6 219	0,00002	0,00043
fesoterodin	4	2,3	-	-	-	-	-	-
5-HMT	3,2	0,5	1,9	1,9	1,9	6 219	0,00001	0,00065
mirabegron	2,98	2	35	35	35	9 206	0,00147	0,011
vibegron	4,5	4,4	132,7	132,7	132,7	618	-	1,23
vibegron	4,5	4,4	132,7	132,7	132,7	618	1,15644	1,23

LogP= fördelning mellan oktanol och vatten för oladdad molekyl

LogD= fördelning mellan oktanol och vatten, hänsyn taget till jonisering vid ett givet pH

Cmax=maximal human blodplasmakoncentration

CEC=kritisk miljökoncentration vid vilken Cmax beräknas uppnås i blodet hos exponerad fisk

PEC=predikterad koncentration i ytvatten beräknad enligt EMAs riktlinjer

PEC/CEC=riskbedömning baserad på fiskplasmamodellen, justerad PEC enligt tabell 1 och 2024 års försäljning i riket. För 5-HMT åsyftar värdena separata bidrag från tolterodin respektive fesoterodin.

För 5-HMT rapporteras olika Cmax-värden beroende på om metaboliten bildas från tolterodin eller från fesoterodin (och för olika doseringar). WHO anger en DDD om 4 mg för såväl tolterodin som fesoterodin (tabell 1) men det är vanligare att fesoterodin ges i dagsdoser om 8 mg. Plasmamodellen ska använda den lägsta humana plasmakoncentration som är tillräcklig för full klinisk effekt. Då fesoterodin 4 mg leder till avsedd terapeutisk effekt åtminstone för en del patienter vid en lägre 5-HMT-nivå än den som uppnås efter dosering med 4 mg tolterodin, så används därför konsekvent detta lägre Cmax-värde som referens för såväl tolterodin (ungefär ekvipotent med 5-MHT vid receptorn) som för 5-MHT (oavsett källa). Avsikten är att det ger en mer konservativ och farmakologisk försvarbar utgångspunkt i en jämförande miljöriskbedömning.

En summering av den jämförande miljöriskbedömningen enligt fiskplasmamodellen i Tabell 3 visar på genomgående mycket låga kvoter mellan bedömd exponeringsgrad i miljön (justerad PEC från tabell 1) och kritisk miljökoncentration (CEC) där motsvarande humanterapeutisk koncentration (C_{max}) beräknas uppnås i fisk. Marginalen är minst 10,000 gånger för de tre muskarinreceptoragonisterna solifenacin, tolterodin och fesoterodin samt dessa aktiva metaboliter. Ration är något högre för den β 3-adrenerga agonisten mirabegron men ändå betryggande låg. Eftersom försäljningen av vibegron var noll under 2024 i Sverige så är också risken noll.

Dock är det relevant att undersöka hur risken skulle påverkas vid ett utbyte av någon av de andra substanserna mot vibegron eller vid ökad försäljning av denna substans av andra skäl. Denna risk kan analyseras genom att jämföra hur stor andel av CEC som beräknas uppnås i recipient vid en viss användning för varje läkemedel, i detta exempel 100 miljoner doser per år. Medan alla övriga substanser fortfarande visar en betryggande låg risk vid en försäljning om 100 miljoner doser per år blir risken med vibegron hög, t.o.m. över 1 (hänsyn taget till ett litet tillskott från glukuronid-metabolit vid uträkning av ration). Detta drivs primärt av det höga logD-värdet vid neutralt pH hos vibegron och därmed en förväntad, kraftig biokoncentration.

Sammanfattning av jämförande miljöriskbedömning

Såväl ekotoxikologiska effektdata som mätningar i miljön är sparsamma för inkontinensläkemedel. Exkretionsdata, tillgängliga ekotoxikologiska effektdata samt riskbedömning enligt fiskplasmamodellen av såväl modersubstanser som aktiva metaboliter tyder dock samstämmigt på **försumbar miljörisk kopplad till användning av de tre antikolinerga substanserna solifenacin, tolterodin och fesoterodin. För mirabegron, som bedöms vara persistent i miljön, är risken något högre men fortfarande låg. Inga utbyten förordas därför ur miljörisksynpunkt. Det fanns ingen försäljning av vibegron under 2024 i Sverige, men molekylen har egenskaper (särskilt dess fettlöslighet) som, i kombination med att den sannolikt är relativt persistent, tyder på en potentiellt hög miljöfara. Om försäljningen av vibegron blir omfattande i framtiden finns därför en potentiell miljörisk.** Inför ett sådant eventuellt scenario vore det mycket värdefullt att generera data kring dess persistens, förekomst i avloppsvatten/vattendrag/biota samt dess ekotoxicitet i fisk för att förbättra riskbedömningen.

Referenser

Pfizer (2018). Safety data sheet: Tolterodine Tartrate Modified Release Capsules. [https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/tolterodine tartrate MR capsules_27-sep-2018.pdf](https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/tolterodine_tartrate_MR_capsules_27-sep-2018.pdf)

European Medicines Agency (2007). Scientific discussion for Tovias (Fesoterodine). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/toviaz-epar-scientific-discussion_en.pdf

European Medicines Agency (2024). European public assessment report (EPAR) Betmiga (mirabegron) 27 June 2024, EMA/330048/2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/betmiga-h-c-2388-x-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

European Medicines Agency (2012). European public assessment report (EPAR) for Betmiga (mirabegron) 18 October 2012 EMA/706651/2012/corr. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/betmiga-epar-public-assessment-report_en.pdf

Not kring riskbedömningen

Bedömningen är en expertbedömning med syfte att sammanväga olika typer av evidens, och följer därför inte en strikt riskbedömningsmall baserad på exponering och effektnivåer (såsom den obligatoriska miljöriskbedömningen vid registrering av nya läkemedel i EU). Beslutsunderlag kring exponerings- och effektnivåer för olika substanser är varierande och inte rakt av jämförbara. Med sådana bedömningar följer därför också med nödvändighet en viss grad av subjektivitet. Det är fullt möjligt att rapporter eller aspekter som skulle kunna förändrat bedömningen kan ha förbisetts. Bedömningen omfattar inte några kliniska överväganden kring risk eller nytta för patienten. Bedömningen omfattar heller inte ekonomiska överväganden. Goodpoint har inga jäv att redovisa som skulle kunna påverka bedömningen.