



Miljøministeriet
Naturstyrelsen

Miljøvurdering af speciallæge- midler i spildevand fra sygehuse

- APPENDIKSER

2011



Kolofon

Titel:

Miljøvurdering af speciallægemidler i spildevand fra sygehuse - APPENDIKSER

Emneord:

Lægemidler, speciallægemidler, risikovurdering, vandmiljø, spildevand, hospital, sygehus, avancerede renseprocesser, AOP, ozon, UV, membranfiltrering

Udgiver:

Naturstyrelsen

Ansvarlig institution:

Naturstyrelsen

Copyright:

Må citeres med kildeangivelse.
Naturstyrelsen, Miljøministeriet

Forfatter:

Frank Stuer-Lauridsen, LITEHAUZ ApS
Bent Halling-Sørensen, Bent Halling-Sørensen ApS
Svend Overgaard, LITEHAUZ ApS

Anden bidragyder**Sprog:**

Dansk

År:

2011

URL:

www.nst.dk

ISBN nr. elektronisk version:

978-87-7279-089-3

Udgiverkategori:

Statslig

Resume:

Blandt mere end 600 lægemidler blev 32 udvalgt og undersøgt for risiko for vandmiljøet ved udledning fra sygehuse til rens anlæg. Kun for få skønnes der en risiko. Rapporten indeholder data for alle 32 stoffer og metodikker, der er nyttige ved en miljøvurdering af spildevandet fra et sygehus, herunder ved fremtidige renoveringer og nybygninger af sygehuse.

Forbehold:

Naturstyrelsen vil, når lejligheden gives, offentliggøre rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, finansieret af Naturstyrelsen. Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Naturstyrelsens synspunkter. Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Naturstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Indhold

1	Appendiks 1: Beskrivelser af lægemidler	2
1.1	Top 35 speciallægemidler målt på tonnage	2
1.2	Speciallægemidler udvalgt på baggrund af virkning	13
1.3	Liste over de 56 kandidatlægemidler	30
1.4	Referencer	33
2	Appendiks 2: Behandling og specialer	34
2.1	Afdelings- og specialorienterede speciallægemidler	34
2.2	Tværgående behandlingsformer	37
3	Appendiks 3: PNEC for special-lægemidler	39
3.1	Referencelist for table in appendix 3	59
4	Appendiks 4: PEC og PEC/PNEC for tre sygehuse	63
5	Appendiks 5: Nedbrydning af speciallægemidler	70

1 Appendiks 1: Beskrivelser af lægemidler

1.1 Top 35 speciallægemidler målt på tonnage

Lægemiddel nr. 1, polystyrenulfonat.

Det mest anvendte lægemiddel på hospitalerne er polystyrenulfonat, som anvendes til behandling af hyperkaliæmi, dvs et for højt kaliumkoncentration. Stoffet absorberes ikke fra mavetarmkanalen, hvorfor det udskilles med fæces og metaboliseres ikke i organismen. Stoffet er kemisk set et resin som kan binde kalium og calcium. Stoffet, der anvendes i 1,8 tons årligt, vurderes ikke at have miljøeffekt.

Natriumpolystyrenulfonat fjerner kalium fra kroppen, ved i tarmen at erstatte det med natrium. Dette sker typisk i tyktarmen, hvorfra kalium i højere grad udskilles end i tyndtarmen. Virkningen af kaliumionbytningen er uforudsigeligt variabel. Natriumpolystyrenulfonat absorberes ikke fra mave-tarmkanalen og udskilles derfor uforandret fra tarmen med fæces. Natriumpolystyrenulfonat er en kationbytter indeholdende natrium, med en ionbytningskapacitet in vitro svarende til 3,1 mmol kalium per gram ionbytter, hvorfor den ikke har aktivitet i miljøet.

Lægemidlerne nr. 2, 5-8 samt 11, iodixanol, iohexol, iomeprol, ioversol, iopromid og lanthanum carbonat.

Disse lægemidler er alle kontrastmidler til røntgenundersøgelser og CT-scanninger indeholdende iod, hvorfor de behandles samlet.

Efter injektion vil organisk bunden iod absorbere stråling i blodkarene/vævet. Der er ikke observeret metabolitter. Ca. 80 % af den indgivne dosis genfindes umetaboliseret i urinen inden for 4 timer og 97 % inden for 24 timer efter intravenøs injektion hos raske forsøgspersoner. Kun ca. 1,2 % af den injicerede dosis udskilles i fæces inden for 72 timer. Maksimal urinkoncentration fremkommer inden for ca. 1 time efter injektion.

Røntgenkontrastmidler er baseret på stoffer med høje atomnumre – fx iod. Når røntgenstrålen rammer iodet i kontrastmidlet, ses det på røntgenbilledet, som et hvidt område, og oplyser derfor den del af et organ, som kontrastmidlet er trængt ind i. Kontrastmidler er udviklet til at forlade kroppen hurtigt igen efter undersøgelsens fuldførelse uden at have påvirket kroppen. I Danmark anvendes årligt over 4,3 tons kontrastvæske indeholdende iod.

Kontrastmidler udskilles næsten 100% i løbet af 24 timer efter indgift. I Danmark anvendes primært kontrastmidler, der primært er baseret på iod.

En lille smule, der er baseret på barium, anvendes dog også. Barium er et grundstof, der er uopløseligt i vand, hvorimod ioderede kontrastmidler er polære og meget vandopløselige stoffer, der let spredes i vandige miljøer. Ioderede kontrastmidler er ikke giftige, men svært nedbrydelige og er fundet i forskellige vandige miljøer. Iodet i sig selv er derfor ikke radioaktivt og vil i naturen være på samme måde som andre iodkilder. Ioderede kontrastmidler bidrager dog til spildevandets samlede indhold af AOX. Det er derfor vigtigt at begrænse afledningen af ioderede kontrastmidler til spildevand mest muligt.

Lægemiddel nr. 3, mycophenolsyre.

Er en immunosuppressivt virkende antimetabolit og det immunosuppressive middel, som primært anvendes. Den totale tonnage løber op i 1,1 tons årligt.

Virkemåde

Mycophenolsyre blokerer syntesen af guanosinmonofosfat (GMP) fra inosinmonofosfat ved en reversibel hæmning af enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase. Nedsat udbud af purinnukleotidet GMP vil hæmme dannelsen af DNA og RNA. Mycophenolsyre har også en hæmmende effekt på migrationen af T-celler og på flere intracellulære effektorpathways, bl.a. exocytose.

Farmakokinetik

Biotilgængelighed ca. 70%. Maksimal plasmakoncentration nås efter 1,5-2 timer. Metaboliseres ved glucuronidering til inaktive metabolitter. Plasmahalveringstid ca. 12 timer. Mindre end 1% udskilles uomdannet gennem nyrerne. Moderstoffet vil derfor ikke være særligt forekommende i spildevand.

Lægemiddel nr. 4, sevelamer.

Sevelamer er en ikke-absorberet fosfatbinding (allylamin hydroklorid) polymer, der er fri for metal og kalcium. Den indeholder adskillige aminer adskilt af en kulstofamin af polymerstammen. Disse aminer bliver delvist protoneret i tarmen og reagerer med fosfatmolekyler gennem ion- og hydrogenbinding. Ved at binde fosfat i den gastrointestinale kanal nedsætter sevelamer fosfatkoncentrationen i serum. Stoffet anvendes i mere end 1,1 tons. Da stoffet ikke optages eller metaboliseres i kroppen og udskilles med afføringen vurderes stoffet ikke at have biologisk effekt i miljøet, hvorfor stoffet ikke behandles yderligere i denne rapport

Lægemiddel nr. 9, capecitabin.

Capecitabin er et non-cytotoksisk fluorpyrimidincarbamat, som virker som en oral administreret prækursor for det cytotoksiske 5- fluorouracil (5-FU). Stoffet anvendes ved mave- og tarmkræft. Capecitabin aktiveres via flere enzymatiske trin. Enzymet thymidinfosforylase (ThyPase), som er involveret i den endelige omdannelse til 5-FU, findes i tumorvæv, men også i normalt væv, om end i lavere koncentrationer. I humane cancerxenotransplantationsmodeller har capecitabin vist en synergistisk effekt i kombination med docetaxel, som kan være relateret til docetaxels opregulering af thymidinfosforylase.

Der er holdepunkter for, at metabolismen af 5-FU i den anabolske pathway blokerer metyleringen af desoxyuridylylcytosin til thymidylsyre og derved interfererer med desoxyribonukleinsyresyntesen (DNA).

Inkorporeringen af 5-FU medfører hæmning af RNA og proteinsyntesen. Da DNA og RNA er nødvendige for celledelingen og cellevæksten, virker 5-FU muligvis ved at skabe et thymidindeficit, som provokerer ubalanceret vækst og død af en celle. Virkningen af DNA og RNA deprivation er tydeligst på de celler, som prolifererer hurtigst, og som metaboliserer 5-FU hurtigere.

Capecitabins farmakokinetik er undersøgt i dosisintervallet 502 – 3514 mg/dag. Parametrene for capecitabin, 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) og 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR) var ens på dag 1 og 14. AUC for 5-FU var 30-35 % højere på dag 14. Dosisreduktion af capecitabin nedsætter den systemiske eksponering for 5-FU mere end svarende til dosisproportionaliteten på grund af den aktive metabolits non-lineære farmakokinetik.

Efter oral administration absorberes capecitabin hurtigt og fuldstændigt efterfulgt af en omfattende omdannelse til de aktive metabolitter 5'-deoxy-5-fluorocytidin (5'-DFCR) og 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR). Man kender ikke til miljøeffekter af dette stof. Stoffet anvendes i ca. 425 kg årligt og er det mest anvendte cancermiddel.

Lægemiddel nr. 10, efavirenz.

Efavirenz er et antiviralt lægemiddel til behandling af HIV-infektioner i kombination med andre midler. Stoffet er en NNRTI af HIV-1. Efavirenz er en nonkompetitiv hæmmer af HIV-1 revers transkriptase (RT) og hæmmer ikke signifikant human immundeficient virus-2 (HIV-2) RT eller cellulære desoxyribonukleinsyre (DNA) polymeraser (α , β , γ eller δ).

Humane undersøgelser og in vitro-undersøgelser med anvendelse af humane levermikrosomer har vist, at efavirenz hovedsageligt metaboliseres til hydroxylerede metabolitter af cytokrom P450-systemet med efterfølgende glucuronidering af disse hydroxylerede metabolitter. Disse metabolitter er stort set inaktive over for HIV-1. In vitro-undersøgelserne tyder på, at CYP3A4 og CYP2B6 er de isoenzymer, der hovedsageligt er ansvarlige for efavirenz-metaboliseringen, og at det hæmmer P450 isoenzymerne 2C9, 2C19 og 3A4. I in vitro-undersøgelser hæmmede efavirenz ikke CYP2E1 og hæmmede kun CYP2D6 og CYP1A2 ved koncentrationer, der lå langt over de klinisk opnåede. Det kan derfor konkluderes at stofferne udskilles primært som inaktive metabolitter for hvem miljøeffekterne ikke kendes. Stoffet anvendes i mere end 280 kg årligt.

Lægemiddel nr. 12, aciclovir.

Aciclovir udøver dets antivirale effekt på herpes simplex vira og varicella zoster virus ved at gribe ind i DNA-syntesen og inhibere den virale replikation. Aciclovir omdannes til aciclovirmonofosfat hovedsageligt via viruskodet thymidinkinase. Monofosfatet bliver derefter fosforyleret til difosfatet via cellulær guanylatkinase og derefter til trifosfatet via andre cellulære enzymer (f.eks. fosforglycerat kinase, pyruvatkinase, fosforenolpyruvat-carboxykinase). Dannelsen af monofosfatet ser ud til at være det hastighedsbestemmende trin i denne proces og forekommer minimalt i uinficerede celler.

Aciclovirfosfat fungerer som en inhibitor af, og substrat for, herpes specifik DNA polymerase, og forhindrer derved viral DNA syntese uden at have indvirkning på normale cellulære processer. Omkring 15-30 % af en oral dosis af aciclovir bliver absorberet. Den absorberede mængde øges ikke proportionalt med stigende enkeltdosis. Aciclovir fordeles i mange væv og vævsvæsker, inklusiv hjerne, nyrer, lunger, lever, tyndtarm, muskler, milt, livmoder, vaginal sekreter og cerebrospinalvæske. Stofferne optages hurtigt og halveringstiden i plasma er ca. 3 timer. Af tilført dosis metaboliseres 9-14% til 9-carboxymetoxymethylguanin, som er terapeutisk inaktiv. Årligt anvendes lægemidlet i mere end 170 kg.

Lægemiddel nr. 13, quetiapin.

Quetiapin er et stof med atypisk antipsykotisk aktivitet, som reagerer med et bredt spektrum af neurotransmitterreceptorer. Quetiapin udviser affinitet for serotonerge 5HT₂-receptorer og for dopamin D₁- og D₂-receptorer i hjernen. Det er denne kombination af receptorantagonisme med højere selektivitet over for 5HT₂ i forhold til D₂-receptorer, som menes at stå bag

quetiapins antipsykotiske egenskaber og en bivirkningsprofil med mindre udtalte ekstrapyramidale bivirkninger. Desuden har quetiapin høj affinitet for histaminerge og α -1-adrenerge receptorer, men lavere affinitet for α -2-adrenerge receptorer og kun ubetydelig affinitet for muskarin- eller benzodiazepinreceptorer. Quetiapin er aktivt i undersøgelser af antipsykotisk potentiale såsom test for betingede undvigereaktioner. Det blokerer også virkningen af dopaminagonister, som enten måles elektrofysiologisk eller ved adfærdsobservationer. Endelig øger det koncentrationen af dopamins metabolitter, som udgør et neurokemisk indeks for D2-receptorblokada. Quetiapin absorberes godt og metaboliseres i omfattende grad efter peroral administration. Hovedmetabolitterne i humant plasma har ingen signifikant farmakologisk aktivitet. Stoffets miljøeffekter kendes ikke. Stoffet anvendes i ca. 160 kg årligt på hospitalerne.

Lægemiddel nr. 14, hydroxycarbamid.

Hydroxycarbamids nøjagtige virkningsmekanisme er ukendt. Hydroxycarbamids vigtigste effekt lader til at være en blokering af ribonukleotidreduktasesystemet, hvilket hæmmer DNA-syntesen. Celleresistens forårsages normalt af øgede niveauer af ribonukleotidreduktase, som skyldes genamplifikation. Hydroxycarbamids metabolisme hos mennesker er ikke undersøgt grundigt. Hydroxycarbamid passerer blod-hjerne-barrieren. Stoffet er kendt for at ødelægge sædkvaliteten hos mænd. Hydroxycarbamid kan være genotoksisk. Patienter, der ønsker at blive gravide efter behandlingen med hydroxycarbamid, bør derfor henvises til en specialist. Mandlige patienter bør anvende sikker antikonception under og i mindst et år efter behandlingen. Stoffets miljøeffekter er ikke kendt og stoffet anvendes 149 kg årligt.

Lægemiddel nr. 15, bicalutamid.

Bicalutamid er et ikke-steroidt antiandrogen uden anden endokrin aktivitet. Det binder sig til androgenreceptorer uden at aktivere genekspressionen og hæmmer således androgenstimuleringen. Denne hæmning medfører regression af prostatatumorer. Klinisk set kan seponering af bicalutamid medføre antiandrogen-abstinenssymptomer hos en del af patienterne.

Metaboliseres udtalt (via oxidering og glukuronidering). Dets metabolitter udskilles via nyrerne og galden i omtrent lige høj grad. Efter udskillelse i galden hydrolyseres glukuroniderne. Næsten uomdannet bicalutamid findes i urinen. Der anvendes 140 kg årligt.

Lægemiddel nr. 16, ciclosporin.

Specifik reversibel hæmning af T-celle afhængige immunreaktioner, herunder allograft immunitet, "delayed" cutan hypersensibilitetsreaktion og T-celle afhængig antistofproduktion. Det hæmmer også lymfokinproduktion og frigivelse, herunder interleukin 2. Det er ikke cytostatisk og har ingen virkning på fagocyterende celler.

Den terapeutiske effekt skyldes overvejende uomdannet cyclosporin, mens bivirkninger delvis kan skyldes forskellige metabolitter.

Lægemiddel nr. 17, tramadol.

Tramadol er et centralt virkende opioidanalgetikum. Det er en ikke-selektiv delvis agonist ved μ -, δ - og κ -opioidreceptorer med en større affinitet til μ -receptorer. Andre mekanismer, som bidrager til dets analgetiske virkning, er hæmning af den neuronale genoptagelse af noradrenalin samt forøgelse af serotoninfrigivelsen.

Mere end 90 % af Tramadol "Alternova" absorberes efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed ligger på ca. 70 %, uanset om et måltid indtages samtidigt.

Tramadol passerer blodhjernebarrieren og placentabarrieren. Meget små mængder af substansen og dens O-desmethylderivat er fundet i brystmælk (0,1 % resp. 0,02 % af den givne dosis).

Tramadol metaboliseres i mennesket hovedsageligt ved hjælp af N- og O-demetylering samt med konjugation af O-demetylerings produkter med glucuronsyre. Kun O-desmethyltramadol er farmakologisk aktiv. Der er betydelige interindividuelle kvantitative forskelle mellem de andre metabolitter. I urinen er der hidtil fundet 11 metabolitter. Resultater fra dyreforsøg har vist, at O-desmethyltramadol er mere potent end modersubstansen med en faktor 2-4. Dens halveringstid $t/2, \beta$ (6 raske forsøgspersoner) er på 7,9 timer (rangerende fra 5,4 - 9,6 timer) og tilnærmelsesvis den samme som for tramadol.

Lægemiddel nr. 18, lopinavir.

Lopinavir hæmmer HIV-1 og HIV-2 proteasen. Hæmning af HIV protease forhindrer spaltningen af gag-pol polyproteinet, hvilket resulterer i dannelsen af umodne, ikke-infektiose vira. Lopinavir er grundlæggende fuldstændigt metaboliseret af CYP3A. Lopinavir gives i kombination med andre stoffer i Kalatra. Deraf udledes, at Kaletras antivirale effekt skyldes lopinavir. In vitro forsøg med human hepatiske mikrosomer indikerer, at lopinavir fortrinsvis metaboliseres oxidativt. Lopinavir er i høj grad metaboliseret af

det hepatiske cytokrom-P450 system næsten udelukkende af isoenzym CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hæmmer, hvilket hæmmer metabolismen af lopinavir og derved øger plasma niveauer af lopinavir. En afprøvning i mennesker med ¹⁴C-lopinavir har vist at 89 % af plasmaradioaktiviteten efter en enkelt 400/100 mg Kaletra dose skyldes den aktive moder-substans. Der er identificeret mindst 13 lopinavir metabolitter i menoxo- og 4-hydroxymetabolit epimere par, som er de primære metabolitter med antiviral effekt, men de udgør kun en lille del af den samlede plasmaradioaktivitet. Det er påvist, at det er ritonavir inducermetabolske enzymer, som forårsager induktion af dens egen metabolisme, og sandsynligvis induktion af loptonavirs metabolisme.

Lægemiddel nr. 19, dipyridamol.

Den væsentligste effekt af dipyridamol er at øge niveauet af adenosin, et potent vasodilaterende stof, ved at hæmme dets optagelse i trombocytter, røde blodlegemer og endotelceller i karvæggen. Via flere trin resulterer dette i en hæmning af trombocytaktivering pga. nedsat calciumkoncentration. Dipyridamol reducerer nedbrydningen af ATP til ADP, og hæmmer hermed den ADP medierede trombocyttaggregation. Samtidig øges det intracellulære niveau af nitrogenoxid i cellerne, som stabiliseres. Dipyridamol stimulerer også frigivelsen af prostacyclin fra karvæggen. Herved hæmmes trombocyttaggregation og trombocyttdannelse.

Metaboliseringen af dipyridamol sker i leveren. Dipyridamol metaboliseres ved en konjugering til glucuronsyre til primært at danne monoglucuronid, og kun for en lille del diglucuronider. I plasma findes ca. 80 % af den totale mængde som primærproduktet, mens 20 % er monoglucuronid efter oral administration. Den farmakodynamiske aktivitet af dipyridamols glucuronider er væsentlig lavere end for dipyridamol.

Lægemiddel nr. 20, valaciclovir.

Aciclovir hæmmer herpesvirussets DNA-syntese efter fosforylering til den aktive trifosfatform. Det første trin i fosforyleringen kræver aktivitet af et virusspecifikt enzym. I tilfælde af HSV, VZV og EBV er dette enzym viral thymidinkinase (TK), som kun er til stede i virusinficerede celler.

Efter oral administration absorberes og metaboliseres valaciclovir hurtigt og næsten fuldstændigt til aciclovir hovedsageligt via førstestepassage i leveren (se ovenstående).

Lægemiddel nr. 21, atazanavir.

HIV-proteasehæmmer. Hæmningen af HIV-protease medfører, at spaltningen af det virale precursor-polyprotein forebygges, og der dannes umodne ikke-infektiose viruspartikler.

Biotilgængeligheden for atazanavir øges ved samtidig indtagelse af ritonavir eller føde. Maksimal plasmakoncentration nås efter ca. 2,5 timer. Metaboliseres i leveren via CYP3A4 til inaktive metabolitter. Ca. 7% udskilles uomdannet gennem nyrerne.

Lægemiddel nr. 22, colestyramin.

Colestyramin består af en stærk basisk anionbytter i kloridform og har en svag sur reaktion (PH 5-6).

Virker lokalt i tarmen og optages ikke i blodbanen. Absorberes ikke. Udskilles i fæces. Midlet binder galdesyre, som fjernes med afføringen, og dette resulterer i, at kroppens nedbrydning af kolesterol til galdesyre øges. Kolesterolindholdet i blodet falder således, og herved modvirkes åreforkalkning, og risikoen for blodprop i hjertet og andre organer mindskes.

Lægemiddel nr. 23, flutamid.

Artificielt, specifikt antiandrogen uden steroidstruktur. Anilidderivat.

Hæmmer målcellens optagelse af eller binding af androgen.

Flutamid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen. Det metaboliseres næsten fuldstændigt. Hovedmetaboliten er hydroxyflutamid, som har antiandrogen virkning. Maksimal plasmakoncentration af hydroxyflutamid ved steady state efter anbefalet terapeutisk dosis (250 mg tre gange daglig) er 1700 µg/L og halveringstiden er ca. 10 timer.

Lægemiddel nr. 24, Saquinavir.

Saquinavir er et antiviralt middel til HIV terapi, hvor det virker som proteaseinhibitor. Proteaser hæmmer, at proteinmolekyler nedbrydes til mindre molekyler. Dette er også vigtigt for HIV-virus. Herved hæmmer stoffet dannelse af nye HIV vira. Stoffet hæmmer både HIV1 og HIV-2 protease. Stoffet metaboliseres i høj grad i leveren til ikke-aktive metabolitter. Man kender ikke til stoffets miljøeffekter.

Lægemiddel nr. 25, Neviparin.

Ingen information.

Lægemiddel nr. 26, ethambutol.

Vaccination med BCG Vaccine SSI fremkalder et cellemedieret immunrespons, som giver en varierende grad af beskyttelse mod infektion med *M. Tuberculosis*. Ikke nogen miljørelevans.

Lægemiddel nr. 27, amiodaron.

Amiodaron er et di-ioderet benzofuranderivat, der klassificeres som et klasse III antiarytmikum på grund af dets evne til at øge varigheden af hjer-teaktionspotentialer i både aterielle og ventrikulære myocytter via blokade af K⁺-kanaler (især både af hurtige og langsomme komponenter af den forsinkede genregulerende strøm af kaliumioner [delayed rectifier K⁺ current], IKr henholdsvis IKs).

Endvidere er amiodaron en non-kompetitiv antagonist for både beta- og alfa-adrenoceptorer og har derfor hæmodynamiske virkninger.

Amiodaronhydrochlorids farmakokinetik er usædvanlig og kompleks, og er ikke fuldstændig klarlagt. Absorptionen efter peroral administration varierer og kan være forlænget med enterohepatisk kredsløb. Hovedmetabolitten er desethylamiodaron. Amiodaronhydrochlorid har en høj proteinbindingsgrad (>95 %).

Lægemiddel, nr. 28, imatinib.

Imatinib er en protein-tyrosinkinasehæmmer, som potent hæmmer Bcr-Abl tyrosinkinase in vitro, in vivo og på cellulært niveau. Stoffet hæmmer selektivt proliferationen og inducerer apoptosis i Bcr-Abl-positive celler, især såvel som i friske leukæmiceller fra Philadelphia-kromosompositiv (Ph⁺) CML og hos patienter med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL). Derudover er imatinib en potent hæmmer af receptortyrosinkinaser for trombocyt-afledte vækstfaktorer (PDGF) og stamcellefaktorer (SCF).

Den cirkulerende hovedmetabolit i mennesker er N-demethylpiperazinderivatet, som udviser samme potens in vitro som det stof, den er afledt af. Plasma AUC for denne metabolit blev kun fundet at være 16% af AUC for imatinib.

Imatinib og N-demethylmetabolitten udgjorde tilsammen ca. 65% af den cirkulerende radioaktivitet (AUC(0-48t)). Den resterende cirkulerende radioaktivitet bestod af en række mindre metabolitter.

In vitro resultater viste, at CYP3A4 var det primære P450 enzym i katalyseringen af biotransformationen af imatinib. Af en række potentielle samtidigt administrerede lægemidler (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabin, erythromycin, fluconazole, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V) viste kun erythromycin (IC₅₀ 50 µm) og fluconazol (IC₅₀

118 µm) hæmning af imatinibmetabolismen i et omfang, der kunne have klinisk betydning.

Lægemiddel nr. 29, pyrazinamid.

Antituberkulosemiddel. Virkningsmekanismen ukendt. Virker bakteriostatisk og bakteriocid. Virker især ved lav pH, som findes i tuberkuløse nekroser og intracellulært. Virker ikke på bakterier i hvile.

Virkningsspektrum: *M. tuberculosis* og på nogle atypiske mycobakterier.

Skal altid gives i kombination med andre antituberkulosemidler.

Metaboliseres hovedsageligt til pyrazinsyre og 5-hydroxypyrazinsyre. Udskilles med urinen hovedsageligt gennem glomerulær filtration. Ca. 5% af indgiven dosis udskilles uomdannet og ca. 30% som pyrazinsyre og hydroxypyrazinsyre.

Lægemiddel nr. 30, ribavirin.

Ribavirin er en syntetisk nukleosidanalogue, der har vist in vitro aktivitet mod nogle RNA og DNA vira. Mekanismen ved hvilken ribavirin i kombination med peginterferon alfa-2a eller interferon alfa-2a udøver sin effekt overfor HCV er ukendt.

HCV RNA-niveauet falder bifasisk hos responderende patienter med hepatitis C, som har fået behandling med 180 mikrogram peginterferon alfa-2a. Faldets første fase indtræffer indenfor 24 til 36 timer efter den første dosis med peginterferon alfa-2a, og efterfølges af anden fase, som fortsætter de næste 4 til 16 uger hos patienter med varigt respons. Copegus havde ingen signifikant effekt på den initiale virale kinetik i de første 4 til 6 uger hos patienter, som behandlede med kombinationen af Copegus og pegyleret interferon alfa-2a eller med interferon alfa.

Ribavirin har to metaboliseringsveje: 1) en reversibel phosphorylering, 2) en nedbrydning, der involverer deribosylation og amidhydrolyse til dannelse af en triazolcarboxylsyremetabolit. Både ribavirin og dets triazolcarboxamid- og triazolcarboxylsyremetabolitter udskilles renalt. Ingen oplysninger om at metabolitterne er biologisk aktive.

Lægemiddel nr. 31, kinin.

Perifert virkende, muskelafslappende middel. Kinin har kurareliggende virkning på den tværstribede muskulatur ved at forhøje tærskelværdien hos de motoriske endplader for den acetylcholin, der frigøres ved impulstransmissionen.

Virkemåden som malariamiddel er ukendt, men muligvis knyttet til kinins interaktion med DNA. Kinin danner et kompleks med ferriprotoporphyrin i

malariaparasitten. Kinin virker på de ukønnede erythrocytære stadier af alle plasmodiearter og på gametocytterne af *P. vivax* og *P. malariae*, men har ingen virkning på vævsstadierne. Størstedelen af kinin metaboliseres i leveren (ca. 80 %), men ca. 20 % af dosis udskilles uomdannet gennem nyrerne. Udskillelsen øges i sur urin.

Lægemiddel nr. 32, tamoxifen.

Antineoplastisk middel. Nonsteroidt, specifikt antiøstrogen.

Absorberes i varierende omfang fra mave-tarmkanalen. Maksimal plasma-koncentration nås efter 4-7 timer. Eliminationen er bifasisk med en halveringstid, som overstiger 7 dage i slutfasen. Metaboliseres i leveren ved hydroxylering. Udskilles med fæces, hovedsageligt som konjugater. Der forekommer enterohepatisk recirkulation.

Lægemiddel nr. 33, mesalazin (5-aminosalicylic acid (5-ASA)).

Mesalazin består af 2 5-amino-salicylsyre (5-ASA) molekyler, som er kovalent bundet med en azo-binding. Denne binding nedbrydes af bakterielle azoreduktaser i colon. Således dannes en høj lokal koncentration af 5-ASA i colon.

Det er vist, at 5-ASA er den aktive bestanddel i behandlingen af colitis ulcerosa, selvom virkningsmekanismen stadig er ukendt. Den systemiske absorption af mesalazin er minimal, og mere end 98% af en oral dosis olsalazin vil nå colon, hvor alt omdannes til 5-ASA. I colon bliver en del af 5-ASA metaboliseret til acetyl-5-amino-salicylsyre (Ac-5-ASA). Mindre end 15-20% af total 5-ASA udskilles via urinen næsten udelukkende som Ac-5-ASA. Koncentrationen af 5-ASA i colon er mere end 1000 gange højere end i serum. Den terapeutiske effekt af 5-ASA er afhængig af en høj koncentration i tarmlumen.

Lægemiddel nr. 34, oxycodon

Oxycodon er en ren opioid agonist uden antagonistisk effekt. Den vigtigste aktionsvej synes at være via opioid receptorer, men der er også vist affinitet for kappa og delta my-opioid receptorer. Virkningen svarer til morfins. Oxycodon metaboliseres i leveren til noroxycodon via N-demethylering og oxymorphon via O-demethylering. Noroxycodon metaboliseres videre til noroxymorphon, som efterfølgende glucuronideres. CYP3A4 er det primære enzym, der er ansvarligt for dannelsen af noroxycodon og noroxymorphon og CYP2D6 er det primære enzym, der er ansvarligt for dannelsen af oxymorphon. Det er vist, at metabolitter i urinen fra CYP3A N-demethylering af oxycodon udgjorde 45 % ±21 % af dosis, mens de fra CYP2D6 O-demethylering udgjorde 11 % ±6 % af dosis. In-vitro drug-drug

interaktionsstudier med noroxymorphon i humane levermikrosomer viste ingen signifikant hæmning af CYP2D6 og CYP3A4 aktiviteter, hvilket tyder på, at noroxymorphon ikke påvirker metabolismen af andre lægemidler, der metaboliseres via CYP2D6 and CYP3A4. Noroxymorphon bindes til my-opioid receptorer. Selvom oxymorphon er vist at være aktiv, anses den analgetiske effekt af metabolitterne for at være klinisk uden betydning.

Lægemiddel nr. 35, clozapin.

Clozapin har vist sig at være et antipsykotikum, som er forskelligt fra klassiske neuroleptika.

Ifølge farmakologiske undersøgelser forårsager stoffet ikke katalepsi og hæmmer heller ikke apomorf- eller amfetamin-induceret stereotyp adfærd. Det har kun svag dopamin receptorblokerende aktivitet ved D1, D2, D3 og D5 receptorer, men udviser høj potens for D4 receptoren udover potente noradrenerge, antikolinerge, antihistaminerge og hæmmende virkning på sensoriske stimulans. Stoffet har også vist sig at have antiserotoninerge egenskaber.

Clozapin metaboliseres næsten fuldstændigt inden udskillelse. Af hovedmetabolitterne var det kun demetylmetabolitten, der viste sig at være aktiv. Dens farmakologiske virkninger minder om clozapins farmakologiske virkninger, men er væsentligt svagere og er kortvarige. I urin og fæces ses kun spormængder af uændret stof, ca. 50% af den indgivne dosis udskilles som metabolitter i urinen og 30% i fæces.

1.2 Speciallægemidler udvalgt på baggrund af virkning

Da top 35 listen over de meste anvendte lægemidler kun indeholder få eller ingen hormoner, er en række stoffer, der anvendes til hormonbehandling, amøber og protozoer eller har H2 antagonist effekt udvalgt, da disse stoffer kunne mistænkes at have effekt i miljøet.

Følgende grupper blev undersøgt.

- Hormoner og hormonlignede stoffer
- Hormoner til systemisk brug
- Midler mod amøber og protozoer
- Adrenerge midler til systemisk brug
- H2 antagonist

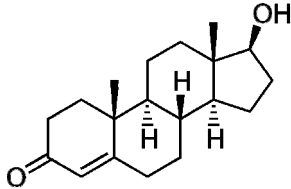
1.2.1 A: Hormoner og hormonlignende stoffer

Nedenstående liste viser et udtræk fra databasen over top 9 stofferne fra stofgruppen Hormoner og hormonlignende stoffer.

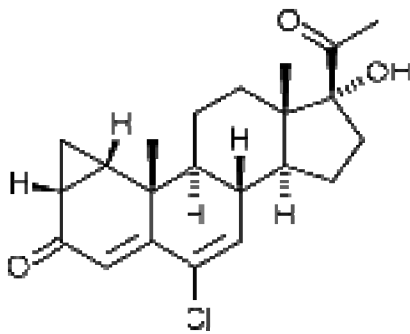
ATC kode	Behandlingsformål	Lægemiddel	DDD	DDD omregningsfaktor (gram)	Kg
G03BA03		Testosteron	168000	0,12	20,16
G03HA01		Cyproteron	65000	0,1	6,5
G04BE03		Sildenafil	108000	0,05	5,4
G03XB01		Mifepriston	3000	0,6	1,8
G01AF01		Metronidazol	2000	0,5	1
G01AF04		Miconazol	6000	0,1	0,6
G03CA03		Estradiol (Østradiol)	181000	0,002	0,362
G03XC01		Raloxifen	5000	0,06	0,3
G04CA01		Alfuzosin	34000	0,0075	0,255
G04BD09		Trospium	6000	0,04	0,24

Stofferne anvendes generelt i mindre mængder fra 20 kg ned til 0,24 kg årligt med testosteron som det mest anvendte.

Nedenstående er indikeret lidt om virkningsmekanismen, samt hvorvidt stofferne udskilles som uomdannede eller aktive metabolitter.

Testosteron

Testosteron, det vigtigste cirkulerende androgen hos kvinder, er et naturligt forekommende steroid, som udskilles af ovarierne og binyrerne. Hos præmenopausale kvinder er testosterons produktionsrate 100-400 mikrogram/24 timer, hvoraf halvdelen stammer fra ovarierne som enten testosteron eller en prækursor. Serumniveauerne af androgener falder med alderen hos kvinder. Hos kvinder, som har fået begge æggestokke fjernet, falder serumniveauet af testosteron med cirka 50% få dage efter indgrebet. Testosteron metaboliseres primært i leveren. Testosteron metaboliseres til flere 17-ketosteroider, og yderligere metabolisme resulterer i inaktive glucuronider og andre konjugater. Testosterons aktive metabolitter er østradiol og dihydrotestosteron (DHT). DHT har større affinitet til SHBG end testosteron. DHT-koncentrationerne steg parallelt med testosteronkoncentrationerne under behandlingen med Intrinsa.

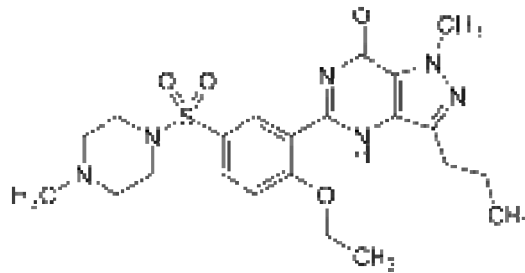
Cyproteron

Cyproteronacetat har antiandrogen og gestagen virkning. Det blokerer androgene receptorer. Via en negativ feedback-mekanisme i hypothalamus-hypofyse-ovariesystemet kan det også reducere androgensyntesen. Østrogenkomponenten øger niveauet af kønshormonbindende globulin, hvorved det reducerer niveauet af frit androgen. Østrogenkomponenten har også en kontraseptiv virkning via østrogens kendte virkemåde. Antiandrogent progesteronderivat og antagonist på testosteronreseptorer.

Nedsætter effekten af dihydrotestosteron og giver bl.a. nedsatt libido og potens samt efter langvarig behandling reduceret fertilitet. Cyproteronacetat metaboliseres i leveren. Den ene metabolit, 15β-hydroxy-cyproteron, er

farmakologisk aktiv (antiandrogen) og har omtrent samme halveringstid som moderstoffet. Stoffet udskilles med fæces (65 %) og via nyrerne (35 %). Det enzym, der indgår i biotransformationen af cyproteronacetat, er cytochrom P450 3A4.

Sildenafil



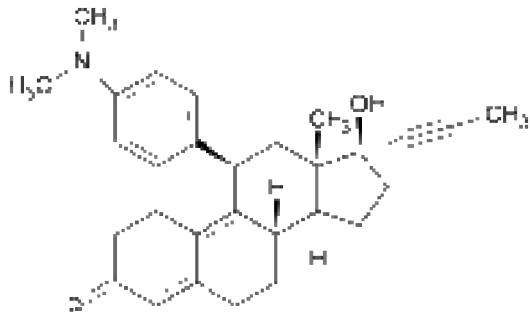
Sildenafil er en oral behandling af erektil dysfunktion, som genopretter nedsat erektil funktion ved at øge blodtilstrømningen til penis på en naturlig måde ved f.eks. seksuel stimulation.

Den fysiologiske mekanisme bag erektion af penis omfatter frigivelse af nitrogenoxyd (NO) i corpus cavernosum under seksuel stimulation. Nitrogenoxyd aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som fører til afslapning af den glatte muskulatur i corpus cavernosum og tillader blodet at strømme til.

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzymer. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demetylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfordiesterase selektivitetsprofil svarende til sildenafil og en in vitro styrke over for PDE5 på ca. 50 % af moderstoffet. Plasmakoncentrationerne af denne metabolit er ca. 40 % af sildenafil.

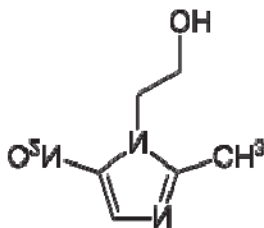
N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer.

Mifepriston



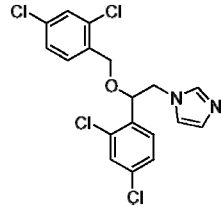
Mifepriston er et syntetisk steroid med en antiprogesteron virkning som et resultat af konkurrence med progesteron ved progesteronreceptorerne. Flere metabolitter af mifepriston, er i stand til at binde sig til progesteronreceptorer. N-demetylering og terminal hydroxylering af 17-propynylkæden er de primære metaboliske veje for hepatisk oxidativ metabolisme af stoffet. Metabolitterne er derfor delvis aktive. Mifepriston udskilles hovedsagelig med fæces.

Metronidazol



Metronidazol er et antibiotikum med virkning på obligat anaerobe bakterier og protozoer som f.eks. Trichomonas og Giardia. Tumorgenicitet og mutagenicitet er undersøgt på rotter, mus og hamstere. Metronidazol har vist at være tumorigent hos mus og rotter. Metronidazol metaboliseres ved oxidation og hydrolyse, samt konjugering med glukuronsyre. Plasmahalveringstiden er ca. 8 timer hos voksne og børn ældre end 8 uger. Hos premature og børn yngre end 8 uger er der påvist langsommere eliminering med en plasmahalveringstid på ca. 24 timer. Den aktive metabolit, hydroxymetronidazol, har en plasmahalveringstid på 10-13 timer hos voksne. Udskillelse af uomdannet metronidazol sker hovedsagelig gennem urinen, og for en mindre dels vedkommende gennem galden.

Miconazol



Miconazol kombinerer en antimykotisk virkning over for de almindelige dermatofyter, gærsvampe og forskellige andre svampe med en antibakteriel virkning over for visse grampositive baciller og kokker.

Miconazol hæmmer biosyntesen af ergosterol i svampe og ændrer kompositionen af andre lipidkomponenter i membranen, med resultatet cellenekrose hos svampen.

Miconazol i kombination med hydrokortison virker meget hurtigt på pruritus, som ofte ledsager dermatofyt- og gærinfektioner. Denne symptomatiske forbedring ses, før de første tegn på helbredelse viser sig. Behandling med hydrokortison er imidlertid symptomatisk, og sygdommen kan blusse op igen efter seponering af behandlingen.

Den lille del af miconazol, der absorberes fra huden, elimineres hovedsageligt i fæces både som ikke nedbrudt lægemiddel og som metaboliter over en 4 dages periode. Mindre mængder ikke nedbrudt lægemiddel og metaboliter kan forekomme i urinen. Den biologiske halveringstid er ca. 100 minutter. Metaboliseringen finder sted i leveren og vævet, og metabolitterne udskilles med urinen, primært som glucoronider sammen med en meget lille del uomsat hydrokortison.

Estradiol (Østradiol)

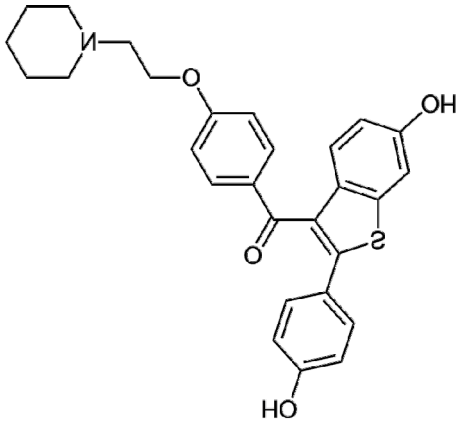
Estradiol forekommer naturligt i legemet. Anvendes bl.a ved substitutionsterapi.

Estradiol er det østrogen, der har den kraftigste biologiske effekt. Østrogenreceptorer findes i mange organer udover genitalorganerne, f.eks. i centralnervesystemet, knoglevæv og i karvægge. Estradiol stimulerer dannelsen af cervixslim, dele af blæren samt opbygningen af endometriet. I tilstrækkelig høj dosis hæmmes gonadotropinerne ved en negativ feedback mekanisme, der kan medføre ovulationsblokering.

Estradiol metaboliseres og udskilles som det endogene estradiol. En del udskilles med galden, men reabsorberes fra tarmen. Ved denne enterohepatiske cirkulation metaboliseres estradiol blandt andet til estriol,

estron, samt konjugater, som stadigvæk er biologisk aktive men dog i mindre grad end moderstoffet.

Raloxifen



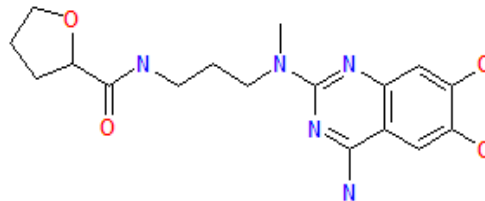
Som en selektiv østrogen-receptor modulator (SERM) har raloxifen selektiv agonistisk eller antagonistisk effekt på væv, som påvirkes af østrogen. Raloxifen virker som en agonist på knoglevæv og virker delvist på kolesterol metabolisme (fald i total og LDL-kolesterol), men ikke på hypothalamus eller på uterint væv eller brystvæv.

De biologiske virkninger af raloxifen er ligesom for østrogen medieret gennem binding med høj affinitet til østrogen-receptorer samt regulering af genekspression. Denne binding resulterer i differentieret ekspression af flere østrogen-regulerede gener i forskelligt væv. Nye data tyder på, at østrogen-receptoren kan regulere ekspression af gener via mindst to forskellige mekanismer, som er ligand-, vævs- og/eller genspecifikke.

Raloxifen undergår omfattende first pass metabolisme til glukuronid-konjugater: raloxifen-4'-glukuronid, raloxifen-6-glukuronid og raloxifen-6,4'-diglukuronid. Andre metabolitter er ikke identificeret. Raloxifen udgør mindre end 1% af den samlede koncentration af raloxifen og glukuronid metabolitter. Koncentrationen af raloxifen opretholdes ved hjælp af det enterohepatiske kredsløb, hvilket resulterer i en plasmahalveringstid på 27,7 timer.

Resultater fra perorale enkeltdoser af raloxifen tyder på flerdosis kinetik. Stigende doser af raloxifen medfører øgning af arealet under plasma-tid-koncentrationskurven (AUC). Størstedelen af en dosis af raloxifen og glukuronidmetabolitter udskilles indenfor 5 dage og genfindes primært i fæces. Mindre end 6% udskilles i urin.

Alfuzosin



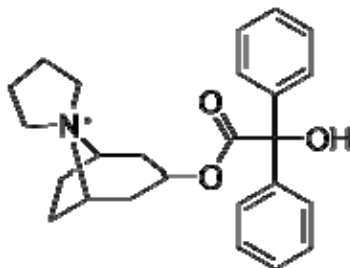
Hos mennesket forbedrer alfuzosin blæretømningen ved at nedsætte urethral tonus og blærens udløbsmodstand, hvorved blæretømningen lettes.

Hos patienter behandlet med alfuzosin er der observeret en lavere frekvens af akut urinretention end hos ubehandlede patienter.

Alfuzosin, som er en racemat, er et quinazolinderivat med selektiv, perifert virkende antagonistisk virkning på post-synaptiske α_1 -receptorer.

Alfuzosin metaboliseres i udtalt grad i leveren (ad flere veje); metabolitterne elimineres ved renal udskillelse og sandsynligvis også via galden. Af en peroral dosis genfindes 75-91 % i fæces, heraf 35 % i uomdannet form og resten som metabolitter, hvilket indikerer nogen grad af biliær udskillelse. Ca.10 % af dosis udskilles i urinen i uomdannet form. Ingen af metabolitterne er farmakologisk aktive.

Trospium



Trospiumchlorid er et kvaternært derivat af nortropan og tilhører derfor klassen af parasymptomimetika eller antikolinergika, idet stoffet koncentrationsafhængigt konkurrerer med acetylcholin, kroppens endogene transmitter på postsynaptiske og parasymptomatiske bindingssteder.

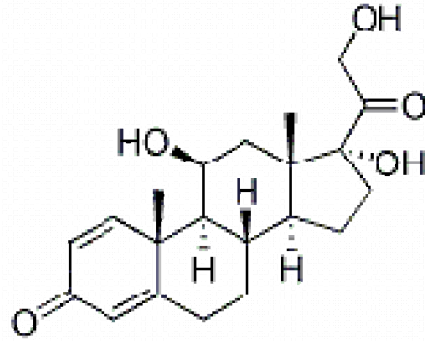
Tropiumchlorid bindes med en høj affinitet til muscarinreceptorer af såkaldte M1, M2 og M3 undertyper og udviser kun ubetydelig affinitet til nikotinreceptorer. Følgelig udviser tropiumchlorids antikolinerge effekt en relakserende virkning på glat muskulatur og organfunktioner som medieres af muscarinreceptorer. Størstedelen af det systemisk tilgængelige tropiumchlorid udskilles uomdannet via nyrerne. Dog forekommer en lille del (ca. 10% af den renale udskillelse) som spiroalkoholen i urinen, en metabolit af tropiumchlorid dannet ved esterhydrolyse.

1.2.2 B: Hormoner til systemisk brug

Nedenstående liste viser et udtræk fra databasen over top 5 stofferne fra stofgruppen Hormoner til systemisk brug.

ATC kode	Behandlingsformål	Lægemiddel	DDD	DDD omregningsfaktor (gram)	Kg
H02AB06	Hæmmer inflammation	Prednisolon	3.222.000	0,01	32,22
H02AB09	Hæmmer inflammation	Hydrocortison	420000	0,03	12,6
H02AB04	Hæmmer inflammation	Methylprednisolon	971000	0,0075	7,2825
H05BX01		Cinacalcet	97000	0,06	5,82
H02AB08	Anti allergiske	Triamcinolon	138000	0,0075	1,035

Prednisolon og Methylprednisolon



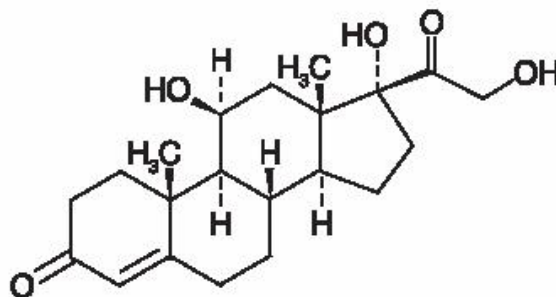
Prednisolon hører til gruppen af glukokortikoider med relativt lav mineralokortikoid virkning. Anvendes ved substitutionsterapi samt ved en række alvorlige sygdomme, hvor inflammatoriske og immunologiske reaktioner har patogenetisk betydning.

Prednisolon har en række virkninger på det intermediære stofskifte. Der findes glukokortikoidreceptorer i de fleste væv, og det er bindingen til receptorproteinerne i cytoplasmaet, som er ansvarlig for virkningen på det cellulære niveau. Hormonreceptorerne bindes til cellekernens DNA og påvirker såvel transkriptions- som translationsprocesserne.

Prednisolon metaboliseres i udpræget grad i leveren og anses for at være den primære metabolit af prednisolon. Plasmahalveringstiden er 18 – 36 timer. Plasmahalveringstiden forlænges ved nedsat leverfunktion og forkortes af lægemidler, som inducerer leverenzymmer (se punkt 4.4). 25 % af prednisolon udskilles uomdannet gennem nyrerne.

Teratogene virkninger iagttaget i dyreforsøg er ikke set hos mennesker.

Hydrocortison



Hydrocortison er et kortikosteroid udskilt af binyrebarken, som hæmmer inflammatoriske, antipuritiske og vasokontraktoriske reaktioner.

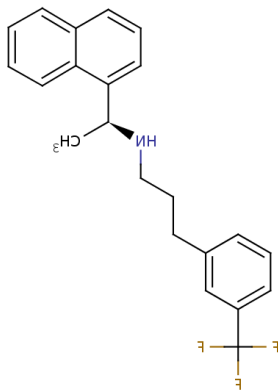
Hydrocortison forekommer naturligt i legemet og hører til gruppen af glukokortikoider. Anvendes ved substitutionsterapi samt en række alvorlige sygdomme, hvor inflammatoriske og immunologiske reaktioner har patogenetisk betydning.

Hydrocortison har en række virkninger på det intermediære stofskifte. Der findes glukokortikoidreceptorer i de fleste væv, og det er bindingen til receptorproteinene i cytoplasmaet, som er ansvarlig for virkningen på det cellulære niveau. Hormonreceptorerne bindes til cellekernens DNA og påvirker såvel transskriptions- som translationsprocesserne.

Hydrocortison metaboliseres i udpræget grad i leveren (en lille mængde metaboliseres i andre væv) til inaktive metabolitter (tetrahydrocortison og tetrahydrokortisol).

Der er rapporteret om varierende absorption efter lokalt applicerede steroider, især efter anvendelse på store overflader, under okklusiv forbindelse eller efter anvendelse gennem lang tid.

Cinacalcet

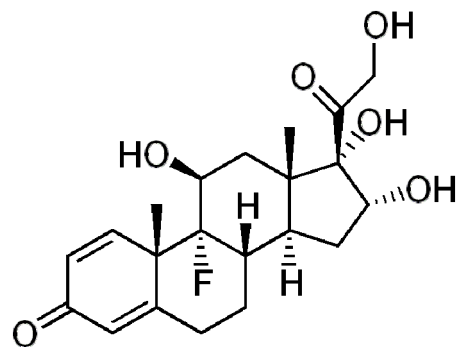


Farmakoterapeutisk klassifikation: anti-parathyroideamiddel. ATC-kode: H05BX01

Virkningsmekanisme Den calciumfølende receptor på overfladen af parathyroideas hovedcelle er den primære regulator af PTH-udskillelsen. Cinacalcet er et calciummimetisk stof, der sænker PTH-niveauerne direkte ved at øge den calciumfølende receptors følsomhed over for ekstracellulært calcium. Reduktionen i PTH forbindes med et samtidigt fald i serumcalciumniveauet.

Cinacalcet metaboliseres af flere enzymer, hovedsageligt CYP3A4 og CYP1A2 (bidraget fra CYP1A2 er ikke blevet karakteriseret klinisk). De væsentligste cirkulerende metabolitter er inaktive.

Triamcinolon



Triamcinolon acetonid er et moderat potent glucokortikoid. Triamcinolon acetonid har en antiinflammatorisk-, antiallergisk- og anti-prurituseffekt samt en antimittotisk effekt. Topikalt administreret kortikosteroid kan absorberes gennem normal, ikke ødelagt hud. Kortikosteroid er bundet til plasmaprotein i forskellig udstrækning. De bliver primært metaboliseret i leveren og udskilles gennem nyrerne. Metabolitter er ikke biologisk aktive.

1.2.3 C: Midler mod amøber og protozoer

Nedenstående liste viser et udtræk fra databasen over stofferne fra stofgruppens midler mod amøber og protozoer. Kinin er tidligere behandlet i top 35 listen, hvorfor det udelades her.

ATC kode	Behandlingsformål	Lægemiddel	DDD	DDD omregningsfaktor (gram)	Kg
P01BC01	Midler mod amøber og protozoer	Kinin	31000	1,5	46,5
P01BB01		Proguanil	3000	0,2	0,6
P02CA01		Mebendazol	0	0,2	0

Kun proguanil anvendes hvorfor dette stof behandles.

Proguanil

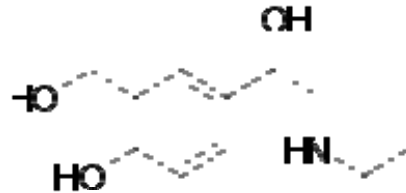
Proguanil udøver en virkning via metabolitten cycloguanil ved hæmning af dihydrofolatreduktase. Herved forhindres deoxythymidylatsyntesen. Proguanil har også en antimalariaeffekt, der virker uafhængigt af metaboliseringen til cycloguanil. Proguanil er i stand til at øge stoffet atovaquons evne til at forårsage kollaps af mitrokondriemembranen i malariaparasitten. Proguanilhydrochlorid nedbrydes delvist, primært ved hjælp af polymorf cytochrom P450 isoenzym 2C19, og mindre end 40 % udskilles uomdannet i urinen. Metabolitterne cycloguanil og 4-chlorofenylbiguanid udskilles ligeledes i urinen.

1.2.4 D: Adrenerge midler til systemisk brug

ATC kode	Behandlingsformål	Lægemiddel	DDD	DDD omregningsfaktor (gram)	Kg
R03CA02*	Adrenerge midler til systemisk brug	Efedrin	0	0,05	0,00
R03CC02		Salbutamol	364000	0,012	4,37
R03CC03		Terbutalin	611000	0,015	9,17
R03CC12		Bambuterol	4000	0,02	0,08

*Efedrin er ikke yderligere omtalt, da stoffet ikke anvendes på hospitaler

Salbutamol

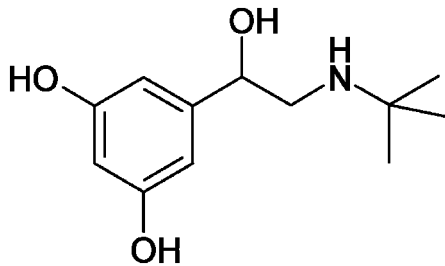


Salbutamol er en selektiv beta-2-receptoragonist, som i terapeutiske doser virker på beta-2-receptorerne i musklerne i bronkierne med ringe eller ingen virkning på hjertemuskulaturens beta-1-receptorer. Salbutamol er en korttidsvirkende (4-6 timer) bronkodilatator med hurtig indsættende effekt (inden for 5 minutter) ved reversibel luftvejsobstruktion.

Via det systemiske kredsløb når salbutamol leveren, hvor det metaboliseres. Udskilles primært i urinen, dels uomdannet og dels som fenolsulfat. Den del, der synkes, absorberes fra mavetarmkanalen og undergår betydelig første-passage metabolisme til fenolsulfat.

Fenolsulfat kan ikke udelukkes at have effekt på miljøet.

Terbutalin

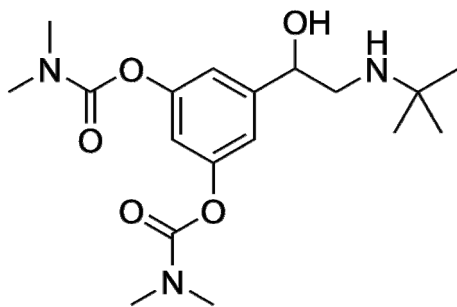


Midler mod obstruktiv lungesygdom, selektive beta-2-adrenoceptor-agonister til inhalation.

Terbutalin er en adrenerg agonist, som hovedsagelig stimulerer beta-2-receptorer, hvorved den glatte muskulatur i bronkierne afslappes. Terbutalin hæmmer frigørelsen af endogene spasmogener, hæmmer ødemdannelse fremkaldt af endogene mediatorer, øger den mucociliære clearance og afslapper den glatte muskulatur i uterus.

Terbutalin metaboliseres hovedsagelig ved konjugering med svovlsyre og udskilles i form af sulfat-konjugater. Der dannes ingen aktive metabolitter.

Bambuterol



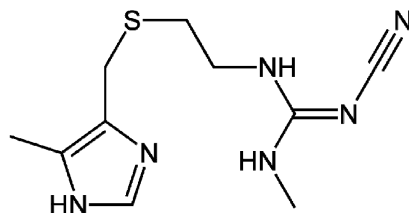
Bambuterol er et prodrug til den betaadrenerge agonist terbutalin, der hovedsagelig stimulerer beta-2-receptorer og herved afslapper den glatte muskulatur i bronkierne. For øvrige oplysninger se ovenstående.

1.2.5 E: H2-receptor antagonist

Her er top 5 stofferne i gruppen H2-receptor antagonist, der anvendes i størrelseorden op til 4 kg årligt på hospitalerne. Famotidin omtales ikke da, der på hospitaler kun anvendes 0,03 kg årligt.

ATC kode	Behandlingsformål	Lægemiddel	DDD	DDD omregningsfaktor (gram)	Kg
	Midler mod mavesår				
A02BA01	H2-receptor antagonist	Cimetidin	400	0,8	0,32
A02BA02	H2-receptor antagonist	Ranitidin	13400	0,3	4,02
A02BA03	H2-receptor antagonist	Famotidin	0	0,04	0
A02BA04	H2-receptor antagonist	Nizatidin	2100	0,3	0,63
A02BA07	H2-receptor antagonist	Ranitidin-bismuthcitrat	0	0,8	0

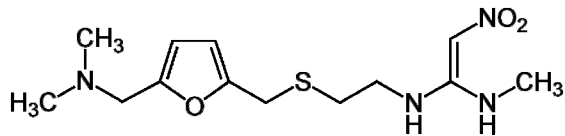
Cimetidin



Ventrikelsekretionshæmmende middel. Antihistaminikum med blokerende virkning på H2-receptorer.

Ca. 50% udskilles uomdannet gennem nyrerne ved glomerulær filtration og tubulær sekretion.

Ranitidin og Ranitidinbismuthcitrat



Selektiv, hurtigt virkende histamin H₂-receptorantagonist, der blokerer histaminreceptorerne på parietalcellerne i ventriklens slimhinde. Denne blokering medfører en reduktion i sekretionen af mavesyre både med hensyn til volumen og til syre- og pepsinindhold.

Metaboliseres kun i ringe grad. Udskilles primært via tubulær sekretion.

Halveringstiden er 2-3 timer.

60-70 % udskilles i urinen og 26 % i fæces.

Famotidin

Behandles ikke, da det ligner de andre H₂ antagonist og da der kun anvendes 30 gram årligt på hospitalerne.

Nizatidin

Nizatidin er en kompetitiv, reversibel inhibitor af histamin ved histamin H₂ receptorerne, specielt de, som er lokaliseret på parietalcellerne.

Nizatidin metaboliseres i mindre grad i leveren hovedsageligt til desmethyl nizatidin, som er en aktiv metabolit af lavere potens. Nizatidin udskilles hovedsageligt gennem nyrerne, ca. 60% i uomdannet form. Mere end 90% af en peroral dosis af nizatidin (inklusive metabolitter) udskilles således inden for 12 timer. Der er ikke påvist karcinogen effekt af nizatidin i dyreforsøg eller i mutagenicitetstests.

1.3 Liste over de 56 kandidatlægemidler

Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

Oversigt over kandidatlægemidler				Forbrugsdata (årligt)			Udvælgelsesbaggrund			Fravælgelsesbaggr.
Int. nr.	ATC kode	Lægemiddel	Behandlingsområde	DDD	F _{WHO}	Kg	Ton-nage	Virke-måde	Udskilles uvirksomme	Ingen brug
1	V03AE01	Polystyrenulfonat	Hyperkaliæmi og phosphatæmi			1.817	X		X	
2	V08AB09	Iodixanol (iod)	Kontrastvæske			1.201	X			
3	L04AA06	Mycophenolsyre	Immunsuppressiv antimetabolit.		2	1.154	X		X	
4	V03AE02	Sevelamer	Hyperkaliæmi og phosphatæmi			1.147	X		X	
5	V08AB02	Iohexol (iod)	Kontrastvæske			877	X			
6	V08AB10	Iomeprol (iod)	Kontrastvæske			861	X			
7	V08AB07	Ioversol (iod)	Kontrastvæske			633	X			
8	V08AB05	Iopromid (iod)	Kontrastvæske			552	X			
9	L01BC06	Capecitabin	Cancermiddel			421	X			
10	J05AG03	Efavirenz	HIV (Antiviral)		0,6	280,8	X		X	
11	V03AE03	Lanthanum carbonat	Kontrastvæske			233	X			
12	J05AB01	Aciclovir	Antiviralt middel		4	172	X		X (50%)	
13	N05AH04	Quetiapin	Antipsykotisk middel		0,4	160,8	X		X	
14	L01XX05	Hydroxycarbamid	Cancermiddel			149	X			
15	L02BB03	Bicalutamid	Cancermiddel		0,05	140	X			
16	L04AD01	Ciclosporin	Calcineurin-hæmmere		0,25	132	X			
17	N02AX02	Tramadol	Stærke smerter – opioid		0,3	128,4	X			
18	J05AE06	Lopinavir	HIV-proteinase hæmmer		0,8	110,4	X		X	
19	B01AC07	Dipyridamol	Blodplade aggregationshæmmer		0,4	91,6	X			
20	J05AB11	Valaciclovir	Antiviralt middel		3	87	X		X(50%)	
21	J05AE08	Atazanavir	HIV-proteinase hæmmer		0,3	80,4	X		X	
22	C10AC01	Colestyramin	Galdesyrebindende-middel		14	70	X		X	
23	L02BB01	Flutamid	Anti-androgen		0,75	67	X			
24	J05AE01	Saquinavir	HIV protein hæmmer		1,8	64,8	X		X	
25	J05AG01	Neviparin	Revers transcriptase hæmmer		0,4	64,4	X		X	
26	J04AK02	Ethambutol	Tuberkulose		1,2	57,6	X		X	
27	C01BD01	Amiodaron	Hjertemedicin		0,2	56,2	X		X	
28	L01XE01	Imatinib	Proteinkinasehæmmere			51	X			
29	J04AK01	Pyrazinamid	Tuberkulose		1,5	49,5	X		X	
30	J05AB04	Ribavirin	Antiviral middel		1	47	X		X	
31	P01BC01	Kinin	Amøber og protozoer	31.000	1,5	46,5	X		X(80%)	

Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

Oversigt over kandidatlægemidler				Forbrugsdata (årligt)			Udvælgelsesbaggrund			Fravælgelsesbaggr.
Int. nr.	ATC kode	Lægemiddel	Behandlingsområde	DDD	F _{WHO}	Kg	Ton-nage	Virke-måde	Udskilles uvirksomme	Ingen brug
32	L02BA01	Tamoxifen	Hormonantagonister		0,02	45	X			
33	A07EC02	Mesalazin	Diaré		1,5	42	X		X	
34	N02AA05	Oxycodon	Stærke smerter		0,075	41	X		X	
35	N05AH02	Clozapin	Diazepiner		0,3	38,4	X			
36	G03BA03	Testosteron	Hormoner og hormonlignende	168.000	0,12	20,16		X		
37	G03HA01	Cyproteron	Hormoner og hormonlignende	65.000	0,1	6,5		X	X	
38	G04BE03	Sildenafil	Hormoner og hormonlignende	108.000	0,05	5,4		X	X	
39	G03XB01	Mifepriston	Hormoner og hormonlignende	3.000	0,6	1,8		X	X	
40	G01AF01	Metronidazol	Hormoner og hormonlignende	2.000	0,5	1		X		
41	G01AF04	Miconazol	Hormoner og hormonlignende	6.000	0,1	0,6		X	X	
42	G03CA03	Østradiol	Hormoner og hormonlignende	181.000	0,002	0,362		X		
43	G03XC01	Raloxifen	Hormoner og hormonlignende	5.000	0,06	0,3		X	X	
44	G04CA01	Alfuzosin	Hormoner og hormonlignende	34.000	0,0075	0,255		X	X	
45	G04BD09	Trospium	Hormoner og hormonlignende	6.000	0,04	0,24		X		
46	H02AB06	Prednisolon	Hæmmer inflammation	3.222.000	0,01	32,22				
47	H02AB09	Hydrokortison	Hæmmer inflammation	420.000	0,03	12,6			X	
48	H05BX01	Cinacalcet	Hæmmer inflammation	97.000	0,06	5,82			X	
49	H02AB08	Triamcinolon	Antiallergiske	138.000	0,0075	1,035			X	
50	P01BB01	Proguanil	Antiparasitære	3.000	0,2	0,6			X	
51	R03CC02	Salbutamol	Adrenerge midler til systemisk brug	364.000	0,012	4,37				
52	R03CC03	Terbutalin	Adrenerge midler til systemisk brug	611.000	0,015	9,17			X	
53	R03CC12	Bambuterol	Adrenerge midler til systemisk brug	4.000	0,02	0,08			X	
54	A02BA01	Cimetidin	Midler mod mavesår	400	0,8	0,32				
55	A02BA02	Ranitidin	Midler mod mavesår	13.400	0,3	4,02				
56	A02BA04	Nizatidin	Midler mod mavesår	2.100	0,3	0,63				
57	A02BA07	Ranitidinbismuthcitrat	H2-receptor antagonist	0	0,8	0				X
58	A02BA03	Famotidin	H2-receptor antagonist	0	0,04	0			ikke undersøgt	X
59	R03CA02	Efedrin	Adrenerge midler til systemisk brug	0	0,05	0,00			ikke undersøgt	X
60	P02CA01	Mebendazol	Amøber og protozoer	0	0,2	0			ikke undersøgt	X
61	H02AB04	Methylprednisolon	Hæmmer inflammation	971.000	0,0075	72,825				

1.4 Referencer

Lynettefællesskabet I/S (2005), Estimering af mængder og koncentrationer af antibiotika afledt fra sygehuse og den primære sundhedssektor i Lynettefællesskabets kloakoplande, Rapport udarbejdet af DHI - Institut for Vand og Miljø.

Halling-Sørensen, B., Nielsen, S.N., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Lützhøft H.C. and S.E. Jørgensen (1998), Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review, ELSEVIER, Chemosphere, Vol. 36, No. 2, pp 357-393.

Miljøstyrelsen (2002a), Environmental Assessment of Veterinary Medicinal Products in Denmark, Miljøprojekt, 659.

Miljøstyrelsen (2002b), Litteraturudredning vedrørende human medicin i miljøet, Miljøprojekt, 661.

Miljøstyrelsen (2002c), Occurrence and fate of antibiotic resistant bacteria in sewage, Miljøprojekt, 722.

Miljøstyrelsen (2003), Hormonforstyrrende stoffer og lægemidler i spildevand, Miljøprojekt, 799.

Miljøstyrelsen (2004), Degradation of Estrogens in Sewage Treatment Processes, Miljøprojekt, 899.

Miljøstyrelsen (2005), Survey of Estrogenic Activity in the Danish Aquatic Environment, Miljøprojekt, 977.

Miljøstyrelsen (2006), Tilslutning af industrispildevand til offentlige spildevandsanlæg, Vejledning fra Miljøstyrelsen, Nr. 2.

2 Appendiks 2: Behandling og specialer

Fordeling af speciallægemidler på specialer og udviklingstendenser.

For de udvalgte speciallægemidler gælder, at de fordeler sig som afdelings- og specialeorienterede midler og midler, der går på tværs af specialer.

- Afdelings-/specialeorienterede speciallægemidler
 - Immunosuppressive midler
 - Antivirale midler
 - Midler mod mavesår
 - Midler mod blodpropper/blodtryk/hjerterytme
 - Antibakterielle midler
 - Midler mod malaria

- Tværgående speciallægemidler
 - Cytostatica
 - Bedøvelsesmidler
 - Smertestillende midler
 - Selektive serotoningenoptagshæmmende midler (SSRI)
 - Kontraststoffer

I det følgende afsnit gennemgås de identificerede speciallægemidlers indplacering i specialerne og der gives en kort gennemgang af udvikling og fremtidsperspektiv, såfremt et sådan er fundet beskrevet indenfor det enkelte speciale. Indplaceringen i specialerne er fundet ud fra gennemgang af de nye specialevejledninger fra 2010 og specialrapporter udgivet i perioden 2007-2009.

2.1 Afdelings- og specialeorienterede speciallægemidler

2.1.1 Immuno-suppressive midler (ATC-kode L)

Immunosuppressive speciallægemidler bruges hovedsageligt indenfor følgende fem specialer

- *Intern medicin*
 - Hæmatologi
 - Nefrologi
 - Reumatologi

- *Øvrig medicinsk*
 - Neurologi
 - Dermato-venerologi

Desuden benyttes immunosuppressiva som middel mod udstødning af organer efter transplantation. Brugen af denne type lægemiddel foregår på tværs af specialer og brugen på det enkelte sygehus formodes at være afhængigt af, om der er kirurgiske specialer, der omfatter transplantation.

Der er identificeret et immunosuppressivt speciallægemiddel indenfor denne kategori. Mht. brug af immunosuppressiva på neurologisk afdelinger benyttes dette kun på Århus Sygehus og Rigshospitalet, samt ved en specialiseret, stærk immunosuppressiv behandling af multiple sklerose.

Udvikling og fremtid

Intern medicin

Det forventes, at der fortsat vil ske en stigning i antallet af nydiagnosticerede hæmatologiske patienter i de kommende år. Sammenholdt med en generelt stigende behandlingsaktivitet medfører dette et øget kapacitetsbehov inden for det hæmatologiske speciale, herunder også flere senge. Antallet af patienter indenfor det nefrologiske speciale, eksempelvis er progredierende nyreinsufficiens og dialysebehov stigende, mens antallet af behandlede er konstant. Generelt vil den demografiske udvikling føre til en øget efterspørgsel efter reumatologiske specialressourcer. Inden for den nære fremtid vurderes, at der vil udvikles en række nye immunmodulerende lægemidler specifikt mod inflammatoriske bindevævssygdomme, ligeledes ses der en hastig udvikling mod behandling der er baseret på bioteknologi.

Øvrig medicinsk

På landsplan forventes der en stigning på ca. 30% i perioden 2008-2018 af aldersrelaterede neurologiske sygdomme. Indenfor det dermatovenerologiske speciale forventes, at forskning vil bidrage med nye biologiske behandlingsmidler af eksempelvis autoimmune lidelser samt cancer sygdomme og at flere patienter vil kunne behandles ambulant. Der beskrives intet i specialerapporterne vedrørende fremtiden og udviklingen inden for brug af immunosuppressive midler ved organtransplantation.

2.1.2 Antivirale midler (ATC-kode J)

Der er identificeret otte antivirale speciallægemidlerkandidater, hvoraf kun to, er opført på den endelige liste. De antivirale midler bruges overvejende ved behandling af hepatitis, herpes og HIV og forbruget af midlerne fordel sig deraf på nedenstående fire specialer. De to midler, der endte på den endelige liste, bruges til behandling af herpes og vil primært blive brugt inden for dermatovenerologi. I hovedrapportens tabel 5.2, er alle specialer, der gør brug af antivirale midler, indtegnet.

- *Intern medicin*
 - Gastroenterologi og hepatologi
 - Infektionsmedicin
- *Øvrig medicinsk*
 - Neurologi
 - Dermato-venerologi

Udvikling og fremtid

Intern medicin

På afdelinger for specialerne gastroenterologi og hepatologi og infektionsmedicin behandles med speciallægemidlet mod Hepatitis C. Udviklingen af behandlingsmetode for Hepatitis C går mod mere brug af og udvikling af nye typer antiviral behandling og det forventes, at denne tendens fortsætter.

Øvrig medicinsk

I dermato-venerologi specialeregi behandles for Herpes Simplex og Herpes Zoster. Antallet af herpesinficerede er stigende, men en vaccine er under udvikling. HIV behandling er delt på specialerne infektionsmedicin og dermato-venerologi. Der følges over 4.000 patienter og patientgruppen vokser med 250-300 om året, da udviklingen går mod, at personer smittet med HIV lever længere.

2.1.3 Midler mod mavesår (ATC-kode A)

Mavesår behandles hovedsageligt indenfor det gastroenterologiske speciale og i nogen grad på geriatrisk afdeling. Der er identificeret tre speciallægemidler, der bruges ved behandling af mavesår eller Chrons sygdom.

- *Intern medicin*
 - Gastroenterologi og Hepatologi
 - Geriatri

Udvikling og fremtid

Intern medicin

I dag foregår 80% af behandlingen for mavesår ambulant og det forventes, at der i fremtiden diagnosticeres færre med ulcera. Fokus ligger på medicinsk behandling, og der introduceres løbende nye biologiske lægemidler.

2.1.4 Hjerte og blod (ATC-kode B)

Der er identificeret et speciallægemiddel, indenfor behandlingsområdet Hjerte og blod. Behandlingerne kan findes inden for følgende specialer

- *Intern medicin*
 - Geriatri
 - Kardiologi
- *Øvrig medicinsk*
 - Neurologi

Udvikling og fremtid

Intern medicin

Generelt set sker der en tilvækst i ældrebefolkningen og det forventes en betydelig stigning i gruppen af geriatriske patienter, herunder også patienter med risiko for blodpropper. Dette gør sig ligeledes gældende for det kardiologiske speciale, hvor den stigende levealder forventes at øge syg-

domshyppigheden for blodpropper og dermed give specialet et større patientgrundlag. Det forventes, at den medicinske behandling udbygges og et stigende antal patienter vil modtage AK-behandling via hjemmemonitorering. AK-behandling er en kraftig form for med blodfortyndende medicinsk behandling.

Øvrig Medicinsk

Det neurologiske speciale er i de senere år blevet bredere, mere behandlingsorienteret og udbygget til også at behandle for apopleksi. En behandlingsform, der er under udbygning til at blive et standardiseret landsdækkende tilbud. I forbindelse med behandling af apopleksi bruges blodfortyndende midler (85% af apopleksibehandling er mod blodpropper). Dermed formodes efterspørgslen af neurologisk ekspertise og udvikling at blive kraftigt stigende frem mod 2020.

2.1.5 Antiparasitære midler (ATC-kode P og G)

Der er identificeret to antiparasitære speciallægemidler, et til behandling af malaria, og et bredere antiparasitært sigte. Behandlingerne foregår indenfor det infektionsmedicinske speciale.

- *Intern medicin*
 - Infektionsmedicin

Udvikling og fremtid

Intern medicin

Da malaria er en insektoverført sygdom, forventes det, at der sker en ændring i udbredelsen i takt med klima- og miljøforandringer i Danmark. Der er ikke fundet nogen udviklingstendenser beskrevet vedrørende den mere generelle udvikling.

2.2 Tværgående behandlingsformer

2.2.1 Cytostatika (kræftbehandling og leukæmi, ATC-kode L)

Behandling af kræftsygdomme har siden efteråret 2007 foregået som pakkeforløb og dækker både udredning, diagnose, behandling og efterbehandling. Et pakkeforløb, betyder at en given behandling er multidisciplinært organiseret og indbefatter samarbejde med flere sektorer, afdelinger og specialer (sst.dk/pakkeforløb, 2010). Eksempelvis bliver kræft i leveren behandlet af tværfaglige team, der involverer gastroenterologisk-, radiologisk-, kirurgisk- og onkologisk afdeling. Dermed er kræftmedicin (ATC-kode L) ikke længere kun tilknyttet onkologisk afdeling, men er en tværgående behandlingsform. Der er i denne rapport identificeret otte speciallægemidler, der er rettet mod kræftbehandling eller leukæmi. Der ses en stigning i forekomsten/diagnosticeringen af kræft, dog er dødsfald afkoblet stigningen, et udtryk for en forbedret behandling og overlevelse. Det for-

ventes, at behandling med brachyterapi vil blive mere udbredt både ved de kendte og nye kræfttyper og med henblik på behandling af tilbagefald. Brachyterapi er strålebehandling direkte i kræftknuden.

2.2.2 Bedøvelsesmidler

Brugen af bedøvelsesmidler foregår med udgangspunkt i det tværgående anæstesiologiske speciale og det må antages, at brug af bedøvelsesmidler (ATC-kode N) foregår på et bredt udsnit af et sygehus' afdelinger. Anæstesiologien forventes at blive påvirket af, at flere indgreb i fremtiden forventes at blive udført som dagkirurgi. Det formodes, at der yderligere vil ske en bevægelse mod mindre invasive indgreb, som eksempelvis i stedet håndteres radiologisk. Der er dog ingen bedøvelsesmidler blandt de udvalgte lægemidler.

2.2.3 Smertestillende midler (ATC-kode N)

Brugen af smertestillende midler som morfin og lignende er ikke tilknyttet et specifikt speciale eller afdeling. Der er ikke angivet nogen specifikke udviklingstendenser i specialerapporter eller specialevejledninger inden for denne kategori.

2.2.4 SSRI midler (ATC-kode N)

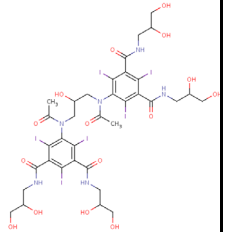
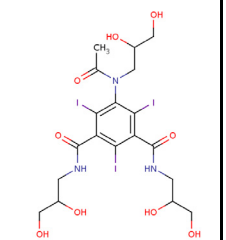
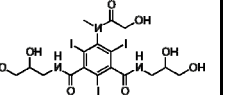
Hovedbrugen af disse speciallægemidler foregår indenfor det psykiatriske speciale, men det må formodes, at patienterne der gør brug af SSRI midler vil kunne findes fordelt tværfagligt på de fleste specialer, da det forventes at psykiske lidelser vil forekomme hyppigere. Dette sker bl.a. fordi befolkningssammensætning ændres mod et øget antal ældre, hvor der er flere tilfælde end hos den yngre del af befolkningen, og fordi det forventes at der sker en udvidelse og lettelse af adgangen til specialistbehandling for patienter med depressions-, angsttilstande o.l.

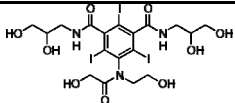
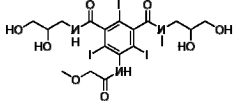
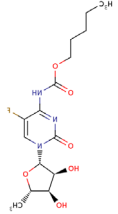
2.2.5 Kontraststoffer (ATC-kode V)

Der er identificeret 6 kontrastmidler, som alle formodes at blive brugt indenfor Diagnostisk radiologi. Det er et tværgående speciale, som varetager scanning for et bredt udsnit af alle de andre specialer. Siden 2006 er der sket en massiv stigning i antallet af private hospitaler, herunder private MR-klinikker, der udbyder scanning indenfor det radiologiske speciale. Der forventes en stigning i de diagnostiske anvendelser.

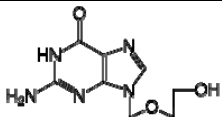
3 Appendiks 3: PNEC for special- lægemidler

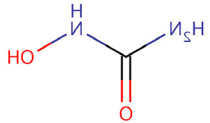
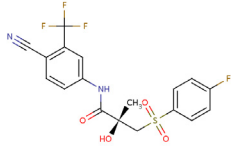
Her præsenteres de fundne økotoxikologiske effektdata for de undersøgte speciallægemidler, samt en estimering af PNEC værdier for det akvatiske miljø.

			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
1	V03AE01	Polystyrenulfonat	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
2	V08AB09	Iodixanol (iod)						<i>Daphnia magna</i> EC50(96h) >1000 mg/L Static test. Ref (1)	1,0 g/L	
3	L04AA06	Mycophenolsyre	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
4	V03AE02	Sevelamer	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
5	V08AB02	Iohexol (iod)						<i>Daphnia magna</i> EC50(96h) >1000 mg/L Static test. Ref (1)	1,0 g/L	
6	V08AB10	Iomeprol (iod)						<i>Daphnia magna</i> EC50(96h) >1000 mg/L Static test. Ref (1)	1,0 g/L	

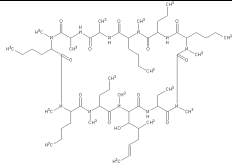
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
7	V08AB07	loversol (iod)						<i>Daphnia magna</i> EC50(96h) >1000 mg/L. Static test. Ref (1)	1,0 g/L	
8	V08AB05	Iopromid (iod)						<i>Daphnia magna</i> EC50(96h) >1000 mg/L Static test. Ref (1)	1,0 g/L	
9	L01BC06	Capecitabin				Green alga (<i>Selenastrum capricornutum</i>): EbC50 72 h = 580 µg/L (OECD 201) Ref (2), (3)	EC50 48 h > 850 000 µg/L (OECD 202) NOEC 48 h = 500000 µg/L (OECD 202) Ref (2), (3)	Rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>): NOEC 96 h = 867000 µg/L (OECD 203) Ref (2), (3)	0,58 µg/L PNEC (µg/L) = lowest EC50 /1000, or acute NOEC/1000, where 1000 is the assessment factor used. An EC50 of 580 µg/L for algae has been used for this calculation PNEC = 580/1000 = 0.58 µg/L	www.fass.se

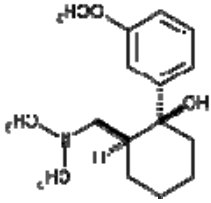
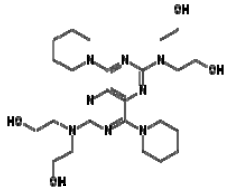
Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

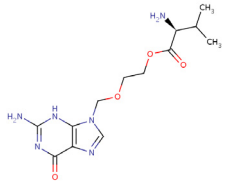
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
10	J05AG03	Efavirenz	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
11	V03AE03	Lanthanum carbonat	La(III)			Green algae EC50 = 24000 mg/L carried out using a static system. Ref (4)	<i>Ceriodaphnia dubia</i> LC50(48 h) > 50000 mg/L carried out using a static system. Ref (4)	Fathead Minnow LC50(96 h) > 50000 mg/L carried out using a static system. Ref (4)	24 mg/L PNEC = lowest data divided by 1000	
12	J05AB01	Aciclovir				Green alga, <i>Selenastrum capricornutum</i> EC50 72h > 99000 ug/L (OECD 201) NOEC 72h ≥ 99000 ug/L Ref (5)	Water flea, <i>Daphnia magna</i> EC50 48h > 93000 ug/L (OECD 202) NOEC 48h ≥ 93000 ug/L Water flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i> Chronic LOEC (reproduction) 7d > 10000	Fathead Minnow, <i>Pimephales promelas</i> EC50 96h > 95000 ug/L (OECD 203) NOEC 96h ≥ 95000 ug/L Ref (5)	200 µg/L PNEC = 200 ug/L based on daphnia NOEC result of 10000 ug/L divided by 50.	www.fas.s.se

			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
							ug/L (USEPA 1002) Chronic NOEC (reproduction) 7d = 10000 ug/L Ref (5)			
13	N05AH04	Quetiapin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
14	L01XX05	Hydroxycarbamid				Algal growth inhibition: <i>Selenastrum capricornutum</i> , 96 hr EbC50 = 798 mg/L (US EPA OPPTS 850.5400) ² Ref (6) – (11)	Acute toxicity to aquatic invertebrates: <i>Ceriodaphnia dubia</i> LC50 = 901 mg/L (US EPA OPPTS 850.1010) Ref (6) – (11)	Acute toxicity to fish: <i>Pimephales promelas</i> , 96 hr LC50 = 555 mg/L (US EPA OPPTS 850.1075) Ref (6) – (11)	555 µg/L PNEC aquatic organisms = Fish LC50/1000 = 555 mg/L / 1000 = 555 µg/L	www.fass.se
15	L02BB03	Bicalutamid				Long-term toxicity to blue-green alga (<i>Microcystis aeruginosa</i>) (FDA 4.01) NOEC (Expo-	Long-term toxicity to giant water flea (<i>Daphnia magna</i>) (FDA 4.09) NOEC (Length)	Long term toxicity to fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>) (adapted from USEPA Fish	1 µg/L Calculated as PNEC (µg/L) = 10/10 = 1 µg/L	

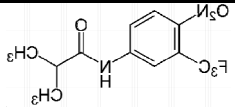
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
						nential Growth Phase) 21 d = 1.1 mg/L 21d LOEC >1.1 mg/L Long-term toxicity to green alga (<i>Selenastrum capricornutum</i>) (FDA 4.01) NOEC (Exponential Growth Phase) 14 d = 1.1 mg/L 14d LOEC >1.1 mg/L Ref (12)- (17)	21 d = 0.56 mg/L NOEC (Reproduction) 21 d = 0.96 mg/L Ref (12)- (17)	Life-Cycle Toxicity Tests, EPA 540/9-86-137 and OECD 210) (For all biological parameters included in the evaluation (reproduction, wet weight, standard length, secondary sexual characteristics, time to hatch, hatchability, survival and histology), the overall results were: NOEC =10 µg/L LOEC = 100 µg/L Ref (12)-		

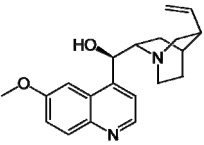
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
								(17)		
16	L04AD01	Ciclosporin				Green algae: EC50 > 100 mg/L (<i>Desmodesmus subspicatus</i> , 72 h, OECD 201) Ref (18)	Daphnia sp.: EC50 = 20.2 mg/L NOEC = 7.35 mg/L (<i>Daphnia magna</i> , 48h, OECD 202) Ref (18)	Fish: LC50 > 100 mg/L NOEC = 100 mg/L rainbow trout (<i>Onchorhynchus mykiss</i> , 96 h, OECD 203) Ref (18)	7,35 µg/L The PNEC is based on the following data: PNEC (µg/L) = lowest EC50/1000, or acute NOEC/1000, where 1000 is the assessment factor used. A NOEC of 7.35 mg/L for <i>Daphnia</i> has been used for this calculation PNEC = 7.35 mg/L /1000 = 7.35 µg/L	

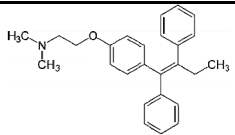
			Toksikologiske data			Økotoxikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
17	N02AX02	Tramadol		<p>Tramadoldoseringer fra 50 mg/kg/dag forårsagede hos rotter maternal-toksiske effekter og førte til en stigning i dødeligheden af nyfødte rotter. Hos unge rotter forekom der udviklingsforstyrrelser i form af knoglevævsdannelse og forsinket vaginal- og øjenåbning. Hanrotternes fertilitet blev ikke påvirket. Ref (19)</p>	<p>I nogle in-vitro-testsystemer blev der set tegn på mutagene effekter. In-vivo-undersøgelser viste ingenting på mutagen effekt. På basis af den aktuelle viden er det uklart, om tramadol har mutagent potentiale. Ref (19)</p>			<p>Acute fish toxicity (Golden orfe): LC(50) 5.0 mg/L/96h Ref (19)</p>	<p>5 µg/L PNEC calculated as lowest ecotox data divided with 1000</p>	
18	J05AE06	Lopinavir	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
19	B01AC07	Dipyridamol				<p>Green alga (<i>Scenedesmus subspicatus</i>), OECD 201: EC50 72 h (biomass) ></p>	<p>Water-flea (<i>Daphnia magna</i>), OECD 202: EC50 48 h > 10 mg/L (= solubil-</p>	<p>Rainbow zebra fish (<i>Brachydanio rerio</i>), OECD 203: LC50 96 h > 3.15 mg/L (=</p>	<p>2,4 µg/L PNEC is calculated as PNEC > 2.36</p>	

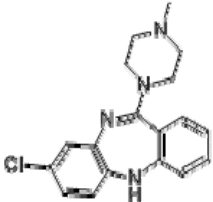
			Toksikologiske data			Økotoxikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
						2.36 mg/L (= solubility limit) Ref (20)	ity limit) NOEC 48 h = 10 mg/L (= solubility limit) Ref (20)	solubility limit) NOEC 96 h = 3.15 mg/L (= solubility limit) ref (20)	mg/L / 1000 = 0.0024 mg/L = 2.4 µg/L	
20	J05AB11	Valaciclovir (prodrug of aciclovir)				Green alga, <i>Selenastrum caprocornutum</i> EC50 72h > 99 000, ug/L (OECD 201) NOEC 72h ≥ 99 000, ug/L Ref (5)	Water flea, <i>Daphnia magna</i> EC50 48h > 93 000, ug/L (OECD 202) NOEC 48h ≥ 93 000, ug/L Water flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i> . Chronic LOEC (reproduction) 7d > 10 000 ug/L (USEPA 1002). Chronic NOEC (reproduction) 7d = 10 000 ug/L Ref (5)	Fathead Minnow, <i>Pimephales promelas</i> EC50 96h > 95 000, ug/L (OECD 203) NOEC 96h ≥ 95 000, ug/L Ref (5)	200 µg/L PNEC = 200 ug/L based on daphnia NOEC result of 10 000 ug/L divided by 50.	www.fas.se
21	J05AE08	Atazanavir	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							

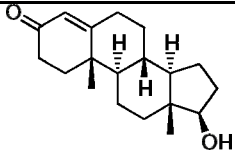
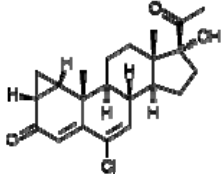
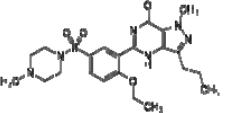
Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

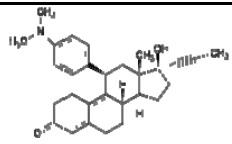
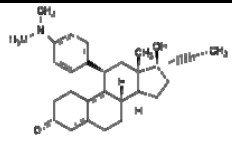
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
22	C10AC01	Colestyramin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
23	L02BB01	Flutamid				Akut LC50= 5,4 mg/L <i>Acartia tonsa</i> Krebsdyr Kronisk LC50= 0,38-0,48 mg/L (udvikling) <i>Acartia tonsa</i> Krebsdyr Ref (21)		Kronisk EC50=0,1 - 1,0 mg/L (vitellogenin, <i>Pimephales</i> <i>promelas</i> Fathead min- now Ref 2(21)	0,1 µg/L PNEC Udreg- net som lave- ste LC50= 0,1 mg /100 = 0,1 µg/L	
24	J05AE01	Saquinavir	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
25	J05AG01	Neviparin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
26	J04AK02	Ethambutol	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
27	C01BD01	Amiodaron	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
28	L01XE01	Imatinib	protein			Green algae: EC50 = 2.5 mg/L NOEC = 0.96 mg/L <i>Se- lenastrum ca- pricornutum</i> , 72 h, 92/69/EC (L383) C.3	Daphnia sp.: EC50 = 80 mg/L NOEC = 32 mg/L <i>Daph- nia magna</i> , 48h, 92/69/EC (L383) C.2	Fish:LC50 = 82 mg/L NOEC = 56 mg/L Com- mon carp (<i>Cy- prinus carpio</i>), 96h, OECD 203	960 µg/L The PNEC is based on the following data: PNEC (µg/L) = lowest EC50/1000, or acute	

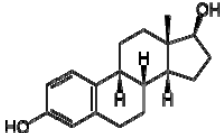
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
									NOEC/1000, where 1000 is the assessment factor used. A NOEC of 960 µg/L for the green algae <i>Selenastrum capricornutum</i> has been used for this calculation	
29	J04AK01	Pyrazinamid	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
30	J05AB04	Ribavirin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
31	P01BC01	Kinin						Rainbow trout, LC50 = 100 mg/L static test 48h Ref (22)	100 µg/L PNEC calculated as lowest ecotox data divided with assessment-factor 1000.	

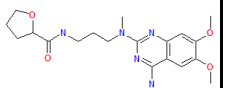
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
32	L02BA01	Tamoxifen				Long-term toxicity to blue-green alga (<i>Microcystis aeruginosa</i>) (FDA 4.01) (Ref 1): LOEC (Growth Rate) 21 d = 0.200 mg/L NOEC (Growth Rate) 21 d = 0.098 mg/L Long-term toxicity to green alga (<i>Selenastrum capricornutum</i>) (FDA 4.01) (Ref 2): LOEC (Growth Rate) 14 d = 0.012 mg/L NOEC (Growth	Long-term toxicity to giant water flea (<i>Daphnia magna</i>) (FDA 4.09) (Ref 3): LOEC (Reproduction) 21 d = 0.138 mg/L NOEC (Length) 21 d = 0.043 mg/L NOEC (Reproduction) 21 d = 0.078 mg/L Ref (23) to (29)	Short-term toxicity to blue-gill sunfish (<i>Lepomis macrochirus</i>) (FDA 4.11) (Ref 4): LC50 96 t = 0.23 mg/L NOEC 96 t < 0.093 mg/L Short-term toxicity to rainbow trout (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) (FDA 4.11) (Ref 5): LC50 96 t = 0.41 mg/L NOEC 96 t = 0.15 mg/L Short-term toxicity to rainbow trout (<i>O. mykiss</i>) (OECD	0,49 µg/L The most sensitive species ¹ is the green alga, <i>Selenastrum capricornutum</i> , where NOEC (Growth Rate) = 0.0049 mg/L. Since long-term effect data are available for species from three trophic levels, an assessment factor of 10 for extrapolation from laboratory to field is used to calculate PNEC. This is in accordance with the Technical Guidance	

			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
						Rate) 14 d = 0.0049 mg/L Ref (23 - 29)		203) (Ref 6): LC50 96 t = 0.32 mg/L NOEC 96 t = 0.27 mg/L (Ref 23 - 29)	Document (TGD) (Ref 8).	
33	A07EC02	Mesalazin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
34	N02AA05	Oxycodon	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
35	N05AH02	Clozapin				Green algae: EC50 = 2.38 - 2.67 mg/L NOEC = 1.23 mg/L <i>Des- modesmus subspicatus</i> , 72 h, OECD 201 Ref (30)	Daphnia sp.: EC50 = 2 mg/L NOEC = 0.61 mg/L <i>Daphnia magna</i> , 48h, OECD 202 Ref 30	Fish: LC50 = 0.71 mg/L NOEC = 0.31 mg/L Rainbow trout (<i>On- corhynchus mykiss</i>), 96h, OECD 203 Ref 30	310 ng/L The PNEC is based on the following data: PNEC (µg/L) = lowest EC50/1000, or acute NOEC/1000, where 1000 is the assess- ment factor used. A NOEC of 310 µg/L for rain- bow trout has been used for	

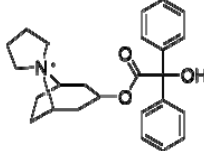
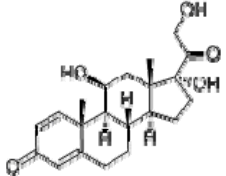
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
									this calculation PNEC = 310 $\mu\text{g/L} / 1000 =$ 310 ng/L	
36	G03BA03	Testosteron				Grønalge <i>Desmodesmus subspicatus</i> (OECD 201) 500 ($E_b C_{50}/72$ timmar), biomasse Scheringrapport A07921 Ref 31			0,5 $\mu\text{g/L}$ PNEC: low- estE(L) C_{50} 500 $\mu\text{g/L}$; safetyfac- tor 1000 (Fass.se) $500 \times 0,001 =$ 0,5 $\mu\text{g/L}$	
37	G03HA01	Cyproteron				<i>Daphnia magna</i> (OECD 202) 2400 ($EC_{50}/48$ timmar), Scherings rapport X373 Ref 32			2,4 $\mu\text{g/L}$ PNEC: low- estE(L) C_{50} 2400 $\mu\text{g/L}$; safety factor 1000 (fass.se) $500 \times 0,001 =$ 2,4 $\mu\text{g/L}$	
38	G04BE03	Sildenafil				Green algae $EC_{50} = 20\text{mg/L}$ FDA TAD 4.01	<i>Daphnia magna</i> (48 hour)	<i>Rainbow trout</i> (96 hour) NOEC =9,5	9,5 $\mu\text{g/L}$ PNEC =	

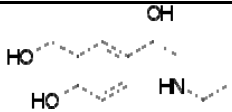
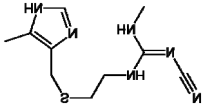
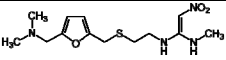
			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
						Ref 33	NOEC = 9,7 mg/L FDA TAD 4.08 Ref 33	FDA TAD 4.11 Ref 33	NOEC/AF AF = 1000 for acute study Based on the NOEC of 9.5 mg/L PNEC = 0.0095 mg/L = 9.5 µg/L	
39	G03XB01	Mifepriston				<i>Ingen økotoksikologiske data er fundet</i>			0,1 ng/L PNEC er baseret på read-across fra human toksikologiske informationer – se tekst	
40	G01AF01	Metronidazol				Green algae, <i>Pseudokirch-eriella subcapitata</i> EC50 72 h (biomass): 39 100 µg/L Protocol: ISO	Water flea, <i>Daphnia magna</i> , acute test EC50 48 h: >100 000 µg/L Protocol: ISO 6341	Zebrafish, <i>Brachydanio rerio</i> NOEC: 500 000 µg/L Protocol: DS/ISO 7346-1 Ref 34 - 37	12,5 µg/L The PNEC (µg/L) was calculated using results from the most sensitive acute toxicity end-	

			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
						8692 Green algae, <i>Chlorella spp</i> EC50 72 h (biomass): 12 500 µg/L Protocol: ISO 8692 Ref 34 - 37	Water flea, <i>Daphnia magna</i> , <i>reproduction test</i> NOEC: 250 000 µg/L Protocol: OECD 211 Ref 34 - 37		point and an assessment factor of 1000, to add a safety margin to the toxicity endpoint. The most sensitive species was the algae, <i>Chlorella spp</i> for which the EC50 was 12500 µg/L. PNEC (acute toxicity)= 12.5 µg/L	
41	G01AF04	Miconazol	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
42	G03CA03	Østradiol					Akut EC50 = 0,1 mg/L. <i>Tisbe battagliai</i> Krebsdyr Ref 38	Akut LC50 = 0,4 – 3,5 mg/L <i>Oryzias latipes</i> Medaka Kronisk EC50=0,015- 0,214 µg/L (vitellogenin,	0,1 – 1 ng/L	


			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
								Zebra fisk <i>Danio rerio</i> <i>Oncorhynchus mykiss</i> Regnbueørred donaldson trout ref 38		
43	G03XC01	Raloxifen	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
44	G04CA01	Alfuzosin				<i>Algae, Pseudokirneriella subcapitata</i> EC50 72h: 52700 µg/L Protocol: OECD201 Ref 39	<i>Water flea, Daphnia magna</i> EC50 48 h: 314000 µg/L Protocol: OECD202 Ref 39	<i>Fish, Oncorhynchus mykiss</i> LC50 96h: 1020000 µg/L Protocol: OECD203 Ref 39	52,7 µg/L The PNEC (µg/L) was calculated using results from the available toxicity endpoint (Green algae toxicity, EC50 = 52700 µg/L) and an assessment factor of 1000, to add a safety margin to the	

Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
									toxicity end-point. PNEC (acute toxicity) = 52.7 µg/L.	
45	G04BO09	Trospium				<i>Ingen økotoksikologiske data er fundet</i>			10 µg/L PNEC er baseret på read-across fra human toksikologiske informationer – se tekst	
46	H02AB06	Prednisolon el. methylprednisolon				<i>C. dubia</i> EC50 = 0,23 mg/L Ref 40	<i>Daphnia magna</i> EC50=48,3 mg/L (OECD 202) Ref 40		0,2 µg/L Beregnet som laveste effekt data divideret med 1000	
47	H02AB09	Hydrokortison	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
48	H05BX01	Cinacalcet	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
49	H02AB08	Triamcinolon	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
50	P01BB01	Proguanil	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							

			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
51	R03CC02	Salbutamol					Water flea, <i>Daphnia magna</i> : EC50 48h = 243000 µg/L (OECD 202) Water flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i> : Chronic NOEC (reproduction) 8d = 100000 µg/L (USEPA 1002) Ref 41	Ref 41	243 µg/L PNEC = 243 µg/L based on daphnia EC50 result of 243 mg/L divided by 1000. Ref 41	
52	R03CC03	Terbutalin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
53	R03CC12	Bambuterol	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter							
54	A02BA01	Cimetidin					<i>D. magna</i> EC50 = 271 mg/L 96 h static test Ref 42 to 44	<i>O. ksitpes</i> EC50 = >100 mg/L 96 h static test Ref 42 to 44	271µg/L PNEC calculated as lowest data divided with 1000.	
55	A02BA02	Ranitidin				Green alga, <i>Selenastrum caprocornutum</i> :	Water flea, <i>Daphnia pulex</i> : EC50 48 h =	Rainbow trout, <i>Ocorhyncus mykiss</i> :	320 µg/L PNEC (ug/L) = lowest NOEC	

Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

			Toksikologiske data			Økotoksikologiske data				
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Reproduktion	Akut toksisitet	Alger	Krebsdyr	Fisk	PNEC	Andet
						IC50 96 h > 150 000, ug/L (OECD 201) NOEL = 150 000, ug/L Ref 43 and 44	657 000, ug/L (OECD 202) NOEC 48 h = 312 000, ug/L Water flea, Ceriodaphnia dubia: Chronic NOEC (reproduction) 7d = 32 000 ug/L (USEPA 1002) Ref 43 and	EC50 14 d > 100 000, ug/L (OECD 204) NOEL 14 d = 100 000, ug/L Ref 43 and 44	/100, where 100 is the assessment factor applied for one long-term NOECs. NOEC for water flea (= 32 000 ug/L) has been used for this calculation. PNEC = 32 000/100 = 320 ug/L	
56	A02BA04	Nazatidin				Green algae EC50 = 1074 mg/L Ref 43 and 44	D. magna EC50 = 2176 mg/L 96 h static test Ref 43 and 44	Rainbow trout LC50 = 988 mg/L 96h static test Ref 43 and 44	9,9 g/L PNEC calculated as lowest Ecotox data divided with 100 as data are present for 3 different trophic levels	

3.1 Reference liste for tabel i appendix 3

1. Material safety data sheet # 1084 VISIPAQUE, Amersham Health, 101 Carnegie Center, Princeton, NJ 08540-9998, April 2003.
2. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2006): Safety Data Sheet for Capecitabine, 31.08.2006. www.roche.com/home/sustainability/sus_env/sus_sds_search.htm
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2005): Safety Data Sheet for Fluorouracil, 11.06.2005. www.roche.com/home/sustainability/sus_env/sus_sds_search.htm
4. Material safety data sheet 4. Molycorp Minerals, LLC Material safety data sheet #5330 (2008).. HC-1 Box 224 67750 Bailey Road Mountain Pass, CA 92366 US
5. Aciclovir Material Data Sheet (2009) on <http://msds-gsk.com/>
6. Adamson et al., The distribution, excretion and metabolism of hydroxyurea -C14., J. Pharmacol. Exp. Therap. 150:322-327, 1965.
7. Bioanalytic Corporation, Analysis Report for Ecotoxicity Tests Performed with Hydroxyurea, 1998.
8. Huntingdon Life Sciences Ltd. Biodegradability Test Study # BMY 190se/191se/192ss/13ft/194ft/953042, 1996.
9. Merck Index, 12th Edition, Merck Research Laboratories, 1996, p. 4900.
10. Keith, L and Walters, D. National Toxicology Program's Chemical Solubility Compendium, CRC Press, 1991, p. 240
11. Parker, G. Correlation of log P with molecular connectivity in hydroxy ureas: influence of conformational system on log P. J. Pharm. Sci. 4:513-516, 1978.
12. Casodex: Toxicity to the Blue-green alga, *Microcystis aeruginosa*. Brixham Environmental Laboratory Report, BL4545, 1992.
13. Casodex: Toxicity to the green alga, *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory Report, BL4536, 1992.
14. Casodex: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory Report, BL4572, 1992.

15. Casodex: Acute toxicity to Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*). Brixham Environmental Laboratory Report, BL5191, 1994.
16. Casodex: Acute toxicity to Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory Report, BL5190, 1994.
17. Bicalutamide: Determination of the effects on reproduction, development and growth of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory Report, BR0010/B, 2009.
18. Ciclosporin on environmental page www.fass.se
19. Tramadol Material Safety sheet (19. march 2009). Purdue Pharma L.P., One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard Stamford, CT 06901-3431
20. Dipyrimol on environmental page www.fass.se
21. Flutamid on environmental page www.fass.se
22. Willford, W.A. (1966) Toxicity of 22 Therapeutic Compounds to Six Fishes Invest. Fish Control No.18, Resourc.Publ.No.35, Fish Wildl.Serv., Bur.Sport Fish.Wildl., U.S.D.I., Washington, DC :10 p.
23. Tamoxifen citrate: Toxicity to the Blue-green alga, *Microcystis aeruginosa*. Brixham Environmental Laboratory Report, BL5471, 1995.
24. Tamoxifen citrate: Toxicity to the Green alga, *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory Report, BL5418, 1995.
25. Tamoxifen citrate: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory Report, BL5563, 1995.
26. Tamoxifen citrate: Acute toxicity to Bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). Brixham Environmental Laboratory Report, BL5483, 1995.
27. Tamoxifen citrate: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory Report, BL5482, 1995.
28. Tamoxifen citrate: Determination of acute toxicity to rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Brixham Environmental Laboratory Report, BL3656, 1991.

29. Williams, T., Caunter, J., Lillicrap, A., Hutchinson, T., Gillings, E. and Duffell, S. 2007. Evaluation of the reproductive effects of tamoxifen citrate in partial and full life-cycle studies using fathead minnows (*Pimephales promelas*). Environ Toxicol Chem 26, 695-707.
30. Clozapine Data sheet for clozapine May 7th 2007 Structure: CAS-Nr. 5786-21-0 from www.medicinescomplete.com/mc/clarke/current/
31. Testosteron on environmental page www.fass.se
32. Cyproteron on environmental page. www.fass.se
33. Sildenafil on environmental page. www.fass.se
34. Lansky P.F. and Halling-Sørensen B: The toxic effect of the antibiotic metronidazole on aquatic organisms, Chemosphere 1997, 35, 2553-2561.
35. Alexy R., Kümpel T., Kümmerer K.: Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test, Chemosphere 2004, 57, 505-512.
36. Ings RMJ, Law GL, Parnell EW, The metabolism of metronidazole (1-2'-hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazole), Biochemical Pharmacology 1966, 15, 515-519.
37. Loke ML, Tjørnelund J, Halling-Sørensen B: Determination of the distribution coefficient (log K_d) of oxytetracycline, tylosin A, olaquinox and metronidazole in manure. Chemosphere 2002, 48, 651 –361.
38. Østradiol on environmental page www.fass.se
39. Bartholini G. Alfuzosin - Expert report on the toxicological and pharmacological documentation (SL 77.499-10). March 1993
40. Hydrocortison on environmental page. www.fass.se
41. Salbutamol on environmental page. www.fass.se
42. Latch, D.E. et al, Photo-chemical Fate of Pharmaceuticals in the Environment: Cimetidine and Ranitidine, Environ. Sci. Technol. 2003, 37, 3342-3350.

43. Product Information: Zantac(R), ranitidine hydrochloride. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2004a.

44. Lauritsen K, Larusen LS, & Rask-Madsen J: Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (part I). ClinPharm 1990; 19:11-31.

4 Appendiks 4: PEC og PEC/PNEC for tre sygehuse

Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

PEC-beregning						Hjørring			Vejle			Lynetten		
Int. no	ATC kode	Lægemiddel	DDD (p. år)	F _{WHO} (g/DDD)	Årligt totalforbrug (kg)	PEC hospital (mg/L)	PEC indløb renseanlæg (mg/L)	PEC vandområde (mg/L)	PEC hospital (mg/L)	PEC indløb renseanlæg (mg/L)	PEC vandområde (mg/L)	PEC hospital (mg/L)	PEC indløb renseanlæg (mg/L)	PEC vandområde (mg/L)
2	V08AB09	Iodixanol (iod)			1.201	0,366169	0,003632	0,000363	0,445046	0,001621	0,000162	0,342134	0,003839	0,000384
5	V08AB02	Iohexol (iod)			877	0,267385	0,002652	0,000265	0,324984	0,001184	0,000118	0,249834	0,002804	0,000280
6	V08AB10	Lomeprol (iod)			861	0,262507	0,002604	0,000260	0,319055	0,001162	0,000116	0,245276	0,002752	0,000275
7	V08AB07	Loversol (iod)			633	0,192993	0,001914	0,000191	0,234566	0,000854	0,000085	0,180325	0,002024	0,000202
8	V08AB05	Lopromid (iod)			552	0,168297	0,001669	0,000167	0,204551	0,000745	0,000075	0,157250	0,001765	0,000176
9	L01BC06	Capecitabin			421	0,128357	0,001273	0,000127	0,156007	0,000568	0,000057	0,119932	0,001346	0,000135
11	V03AE03	Lanthanum carbonat			233	0,071039	0,000705	0,000070	0,086341	0,000314	0,000031	0,066376	0,000745	0,000074
12	J05AB01	Aciclovir		4	172	0,052440	0,000520	0,000052	0,063737	0,000232	0,000023	0,048998	0,000550	0,000055
14	L01XX05	Hydroxycarbamid			149	0,045428	0,000451	0,000045	0,055214	0,000201	0,000020	0,042446	0,000476	0,000048
15	L02BB03	Bicalutamid		0,05	140	0,042684	0,000423	0,000042	0,051879	0,000189	0,000019	0,039882	0,000448	0,000045
16	L04AD01	Ciclosporin		0,25	132	0,040245	0,000399	0,000040	0,048914	0,000178	0,000018	0,037603	0,000422	0,000042
17	N02AX02	Tramadol		0,3	128,4	0,039147	0,000388	0,000039	0,047580	0,000173	0,000017	0,036578	0,000410	0,000041
19	B01AC07	Dipyridamol		0,4	91,6	0,027928	0,000277	0,000028	0,033944	0,000124	0,000012	0,026094	0,000293	0,000029
20	J05AB11	Valaciclovir		3	87	0,026525	0,000263	0,000026	0,032239	0,000117	0,000012	0,024784	0,000278	0,000028
23	L02BB01	Flutamid		0,75	67	0,020427	0,000203	0,000020	0,024828	0,000090	0,000009	0,019087	0,000214	0,000021
28	L01XE01	Imatinib			51	0,015549	0,000154	0,000015	0,018899	0,000069	0,000007	0,014529	0,000163	0,000016

PEC-beregning						Hjørring			Vejle			Lynetten		
Int. no	ATC kode	Lægemiddel	DDD (p. år)	F _{WHO} (g/DDD)	Årligt totalforbrug (kg)	PEC hospital (mg/L)	PEC indløb renseanlæg (mg/L)	PEC vandområde (mg/L)	PEC hospital (mg/L)	PEC indløb renseanlæg (mg/L)	PEC vandområde (mg/L)	PEC hospital (mg/L)	PEC indløb renseanlæg (mg/L)	PEC vandområde (mg/L)
31	P01BC01	Kinin		1,5	46,5	0,014177	0,000141	0,000014	0,017231	0,000063	0,000006	0,013247	0,000149	0,000015
32	L02BA01	Tamoxifen		0,02	45	0,013720	0,000136	0,000014	0,016675	0,000061	0,000006	0,012819	0,000144	0,000014
35	N05AH02	Clozapin		0,3	38,4	0,011708	0,000116	0,000012	0,014230	0,000052	0,000005	0,010939	0,000123	0,000012
36	G03BA03	Testosteron	168.000	0,12	20,16	0,006147	0,000061	0,000006	0,007471	0,000027	0,000003	0,005743	0,000064	0,000006
37	G03HA01	Cyproteron	65.000	0,1	6,5	0,001982	0,000020	0,000002	0,002409	0,000009	0,000001	0,001852	0,000021	0,000002
38	G04BE03	Sildenafil	108.000	0,05	5,4	0,001646	0,000016	0,000002	0,002001	0,000007	0,000001	0,001538	0,000017	0,000002
39	G03XB01	Mifepriston	3.000	0,6	1,8	0,000549	0,000005	0,000001	0,000667	0,000002	0,000000	0,000513	0,000006	0,000001
40	G01AF01	Metronidazol	2.000	0,5	1	0,000305	0,000003	0,000000	0,000371	0,000001	0,000000	0,000285	0,000003	0,000000
42	G03CA03	Østradiol	181.000	0,002	0,362	0,000110	0,000001	0,000000	0,000134	0,000000	0,000000	0,000103	0,000001	0,000000
44	G04CA01	Alfuzosin	34.000	0,0075	0,255	0,000078	0,000001	0,000000	0,000094	0,000000	0,000000	0,000073	0,000001	0,000000
45	G04BD09	Trospium	6.000	0,04	0,24	0,000073	0,000001	0,000000	0,000089	0,000000	0,000000	0,000068	0,000001	0,000000
46	H02AB06	Prednisolon methylprednisolon	322.2000	0,01	32,22	0,009823	0,000097	0,000010	0,011940	0,000043	0,000004	0,009179	0,000103	0,000010
61	H02AB04	Prednisolon methylprednisolon	971.000	0,0075	7,283	0,002220	0,000022	0,000002	0,002699	0,000010	0,000001	0,002075	0,000023	0,000002
51	R03CC02	Salbutamol	364.000	0,012	4,37	0,001332	0,000013	0,000001	0,001619	0,000006	0,000001	0,001245	0,000014	0,000001
54	A02BA01	Cimetidin	400	0,8	0,32	0,000098	0,000001	0,000000	0,000119	0,000000	0,000000	0,000091	0,000001	0,000000
55	A02BA02	Ranitidin	13.400	0,3	4,02	0,001226	0,000012	0,000001	0,001490	0,000005	0,000001	0,001145	0,000013	0,000001
56	A02BA04	Nizatidin	2.100	0,3	0,63	0,000192	0,000002	0,000000	0,000233	0,000001	0,000000	0,000179	0,000002	0,000000

Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

PEC – beregning						Hele Danmark		
Int. no	ATC kode	Lægemiddel	DDD (p. år)	F _{WHO}	Årligt totalforbrug (kg)	PEC hospital (mg/L)	PEC indløb renseanlæg (mg/L)	PEC vandområde (mg/L)
2	V08AB09	Iodixanol (iod)			1201	0,342134	0,002109	0,000211
5	V08AB02	Iohexol (iod)			877	0,249834	0,001540	0,000154
6	V08AB10	Iomeprol (iod)			861	0,245276	0,001512	0,000151
7	V08AB07	Ioversol (iod)			633	0,180325	0,001112	0,000111
8	V08AB05	Iopromid (iod)			552	0,157250	0,000969	0,000097
9	L01BC06	Capecitabin			421	0,119932	0,000739	0,000074
11	V03AE03	Lanthanum carbonat			233	0,066376	0,000409	0,000041
12	J05AB01	Aciclovir		4	172	0,048998	0,000302	0,000030
14	L01XX05	Hydroxycarbamid			149	0,042446	0,000262	0,000026
15	L02BB03	Bicalutamid		0,05	140	0,039882	0,000246	0,000025
16	L04AD01	Ciclosporin		0,25	132	0,037603	0,000232	0,000023
17	N02AX02	Tramadol		0,3	128,4	0,036578	0,000226	0,000023
19	B01AC07	Dipyridamol		0,4	91,6	0,026094	0,000161	0,000016
20	J05AB11	Valaciclovir		3	87	0,024784	0,000153	0,000015
23	L02BB01	Flutamid		0,75	67	0,019087	0,000118	0,000012
28	L01XE01	Imatinib			51	0,014529	0,000090	0,000009
31	P01BC01	Kinin		1,5	46,5	0,013247	0,000082	0,000008
32	L02BA01	Tamoxifen		0,02	45	0,012819	0,000079	0,000008
35	N05AH02	Clozapin		0,3	38,4	0,010939	0,000067	0,000007
36	G03BA03	Testosteron	168.000	0,12	20,16	0,005743	0,000035	0,000004
37	G03HA01	Cyproteron	65.000	0,1	6,5	0,001852	0,000011	0,000001
38	G04BE03	Sildenafil	108.000	0,05	5,4	0,001538	0,000009	0,000001
39	G03XB01	Mifepriston	3.000	0,6	1,8	0,000513	0,000003	0,000000
40	G01AF01	Metronidazol	2.000	0,5	1	0,000285	0,000002	0,000000
42	G03CA03	Østradiol	181.000	0,002	0,362	0,000103	0,000001	0,000000
44	G04CA01	Alfuzosin	34.000	0,0075	0,255	0,000073	0,000000	0,000000
45	G04BD09	Trospium	6.000	0,04	0,24	0,000068	0,000000	0,000000

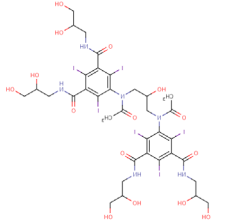
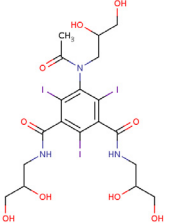
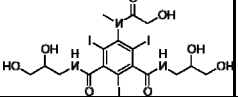
PEC – beregning						Hele Danmark		
Int. no	ATC kode	Lægemiddel	DDD (p. år)	F _{WHO}	Årligt totalforbrug (kg)	PEC hospital (mg/L)	PEC indløb renseanlæg (mg/L)	PEC vandområde (mg/L)
46	H02AB06	Prednisolon	3222.000	0,01	32,22	0,009179	0,000057	0,000006
61	H02AB04	Methylprednisolon	971.000	0,0075	7,283	0,002075	0,000013	0,000001
51	R03CC02	Salbutamol	364.000	0,012	4,37	0,001245	0,000008	0,000001
54	A02BA01	Cimetidin	400	0,8	0,32	0,000091	0,000001	0,000000
55	A02BA02	Ranitidin	13.400	0,3	4,02	0,001145	0,000007	0,000001
56	A02BA04	Nizatidin	2.100	0,3	0,63	0,000179	0,000001	0,000000

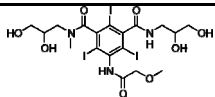
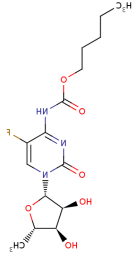
Speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

PEC/PNEC			Hjørring			Vejle			Lynetten			Danmark
Int. no	ATC kode	Lægemiddel	PEC/PNEC hospital	PEC/PNEC indløb rense-anlæg	PEC/PNEC vandom-råde	PEC/PNEC hospital	PEC/PNEC indløb rense-anlæg	PEC/PNEC vandom-råde	PEC/PNEC hospital	PEC/PNEC indløb rense-anlæg	PEC/PNEC vandom-råde	PEC/PNEC vandom-råde
2	V08AB09	Iodixanol (iod)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	V08AB02	Iohexol (iod)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	V08AB10	Iomeprol (iod)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	V08AB07	Ioversol (iod)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	V08AB05	Iopromid (iod)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	L01BC06	Capecitabin	221,31	2,20	0,22	268,98	0,98	0,10	206,78	2,32	0,23	0,13
11	V03AE03	Lanthanum carbonat	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
12	J05AB01	Aciclovir	0,26	0,00	0,00	0,32	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00
14	L01XX05	Hydroxycarbamid	0,08	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
15	L02BB03	Bicalutamid	42,68	0,42	0,04	51,88	0,19	0,02	39,88	0,45	0,04	0,02
16	L04AD01	Ciclosporin	5,48	0,05	0,01	6,66	0,02	0,00	5,12	0,06	0,01	0,00
17	N02AX02	Tramadol	7,83	0,08	0,01	9,52	0,03	0,00	7,32	0,08	0,01	0,00
19	B01AC07	Dipyridamol	11,64	0,12	0,01	14,14	0,05	0,01	10,87	0,12	0,01	0,01
20	J05AB11	Valaciclovir	0,13	0,00	0,00	0,16	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,00
23	L02BB01	Flutamid	204,27	2,03	0,20	248,28	0,90	0,09	190,87	2,14	0,21	0,12
28	L01XE01	Imatinib	0,02	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
31	P01BC01	Kinin	0,14	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00

PEC/PNEC			Hjørring			Vejle			Lynetten			Danmark
Int. no	ATC kode	Lægemiddel	PEC/PNEC hospital	PEC/PNEC indløb rense-anlæg	PEC/PNEC vandområde	PEC/PNEC hospital	PEC/PNEC indløb rense-anlæg	PEC/PNEC vandområde	PEC/PNEC hospital	PEC/PNEC indløb rense-anlæg	PEC/PNEC vandområde	PEC/PNEC vandområde
32	L02BA01	Tamoxifen	28,00	0,28	0,03	34,03	0,12	0,01	26,16	0,29	0,03	0,02
35	N05AH02	Clozapin	37,77	0,37	0,04	45,90	0,17	0,02	35,29	0,40	0,04	0,02
36	G03BA03	Testosteron	12,29	0,12	0,01	14,94	0,05	0,01	11,49	0,13	0,01	0,01
37	G03HA01	Cyproteron	0,83	0,01	0,00	1,00	0,00	0,00	0,77	0,01	0,00	0,00
38	G04BE03	Sildenafil	0,17	0,00	0,00	0,21	0,00	0,00	0,16	0,00	0,00	0,00
39	G03XB01	Mifepriston	54879,58	544,34	54,43	66701,36	242,96	24,30	51277,30	575,43	57,54	31,61
40	G01AF01	Metronidazol	0,24	0,00	0,00	0,30	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00
42	G03CA03	Østradiol	11036,89	109,47	10,95	13414,38	48,86	4,89	10312,44	115,72	11,57	6,36
44	G04CA01	Alfuzosin	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	G04BD09	Trospium	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
46	H02AB06	Prednisolon	49,12	0,49	0,05	59,70	0,22	0,02	45,89	0,52	0,05	0,03
61	H02AB04	Methylprednisolon	11,10	0,11	0,01	13,49	0,05	0,00	10,37	0,12	0,01	0,01
51	R03CC02	Salbutamol	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
54	A02BA01	Cimetidin	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
55	A02BA02	Ranitidin	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
56	A02BA04	Nizatidin	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

5 Appendiks 5: Nedbrydning af speciallægemidler

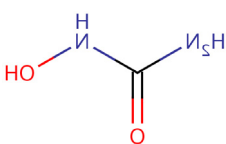
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test	
1	V03AE01	Polystyrenulfonat	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter					
2	V08AB09	Iodixanol (iod)			Nedbrydes ikke i miljøet			
3	L04AA06	Mycophenolsyre	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter					
4	V03AE02	Sevelamer	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter					
5	V08AB02	Iohexol (iod)			Nedbrydes ikke i miljøet			
6	V08AB10	Iomeprol (iod)			Nedbrydes ikke i miljøet			

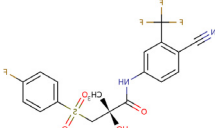
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
7	V08AB07	loversol (iod)			Nedbrydes ikke i miljøet		
8	V08AB05	Iopromid (iod)			Nedbrydes ikke i miljøet		
9	L01BC06	Capecitabin		Capecitabine is metabolised rapidly ($t_{1/2} \sim 45$ min) to the active compound 5-fluorouracil, which is further metabolised to inactive compounds:	probably abiotic primary degradation as a rate-limiting step, Capecit. [1] complete biodegradation,	29–58% 28 d, three inherent tests Capecitabine [1, 4, 5, 6]	$t_{1/2} \sim 21$ d, pH 7, 20 °C, HPLC [1]

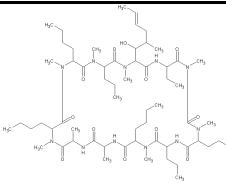
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				<p>nase)> 5'-deoxy-5-fluorouracil - (thymidine phosphorylase)> 5-fluorouracil (active compound) - (dihydro-pyrimidine dehydrogenase)> dihydrofluorouracil (inactive) -> alpha-fluoro-beta-ureido-propionic acid (inactive) -> alpha-fluoro-beta-alanine (inactive) excreted by urinary pathway. Excreted 5-</p>	<p>[7] $t_{1/2}$ <2-11 d, sediment-water system OECD308 5-Fluorouracil [7]</p>		

	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				<p>fluorouracil has been shown to be rapidly degraded in both sewage works and surface waters, too. [1, 2, 3]</p> <p>Bioaccumulation: Capecitabine itself theoretically has a significant bioaccumulation potential with a logK over 4; however, it is not excreted as such but rapidly metabolised to the active substance, 5-</p>			

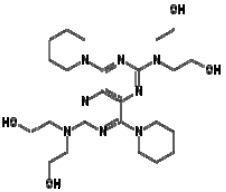
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				fluorouracil, which has a negative logKow of -0.89 and no bioaccumulation potential; further metabolites are inactive and also have a low logK. [1, 2, 3]			
10	J05AG03	Efavirenz	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
11	V03AE03	Lanthanum carbonat					
12	J05AB01	Aciclovir		There is no significant bioaccumulation potential. Log Dow = -1.2 at pH7. (TAD 3.02)	Ready biodegradation = 0.7 % in 28 days, (FDA TAD 311). The	Inherent biodegradation = 96 % in 2 day (OECD 302B). The substance is	Results of photolysis: Half-life, pH 7 = 3.6 hrs (FDA TAD 3.10)

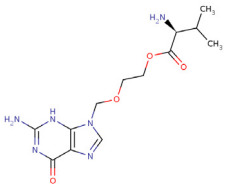
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test	
					substance is not readily biodegradable.	inherently biodegradable		
13	N05AH04	Quetiapin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter					
14	L01XX05	Hydroxycarbamid		Activated sludge respiration inhibition: $IC_{50} > 1026$ mg/L (US EPA OPPTS 850.6800) ² Thus the compound is not very active on bacteria Hydroxyurea is freely water soluble (>100 mg/ml) ^{4, 5} and has a low meas-	Hydroxyurea is not readily biodegradable. It exhibited 5% degradation over a 28-day period (OECD 301(D)) ³ .			

	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				ured log Kow value of -1.27 ⁶ . It is not expected to bioaccumulate in environmental species.			
15	L02BB03	Bicalutamid		<p>Adsorption to sludge</p> <p>Adsorption to sewage sludge was investigated using UK HMSO guidelines, modified to incorporate relevant OECD and FDA protocols (ref 13). The study used 14C bicalutamide</p>	Bicalutamide is not readily biodegraded (OECD 301C) (ref 9) nor inherently degraded (OECD 302A) (ref 10). In addition, bicalutamide is not readily degraded		Bicalutamide is not readily hydrolysed (ref 12). At 50°C less than 10% was hydrolysed at pH 5, 7 and 9. The predicted hydrolysis half-life at 25°C was >1 year.

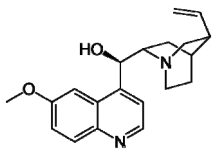
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				at 1 µg/L test substance concentration. The results showed that bicalutamide was only slightly (but rapidly) adsorbed to sewage sludge and was easily desorbed. The K _d value obtained was 140 L/kg.	anaerobically (ISO/TLC47/SC5/W64) (ref 11).		
16	L04AD01	Ciclosporin		Degradation: 84% (aerobic, 28d, 20-24°C, OECD 301B) readily biodegradable			

	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				<p>Potential for bio-accumulation cannot be excluded due to lack of data, however, due to the fact that the substance is readily biodegradable, bioaccumulation in aquatic species is not expected.</p> <p>BCF calculated: 9441 (Veith et al. 1979)</p>			

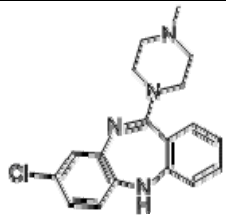
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
17	N02AX02	Tramadol		<i>Ingen data findes</i>	<i>Ingen data findes – Fass.se sætter R=0</i>		
18	J05AE06	Lopinavir	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
19	B01AC07	Dipyridamol	 <p>The chemical structure of Dipyridamol is shown, featuring a central pyridine ring substituted with two 2-(2-hydroxyethyl)pyridin-5-yl groups.</p>	<p>Dipyridamole has no significant bioaccumulation potential:</p> <p>The LogD of Dipyridamole is pH dependent: 2.7, 3.8, and 3.9 at pH 5, 7, and 9, respectively (OECD 122).</p> <p>Based on the fol-</p>		<p>Dipyridamole is not readily biodegradable (OECD 301). The medicine is potentially persistent.</p>	

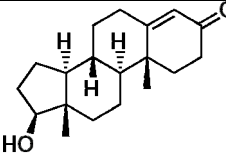
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				lowing information obtained in tests with mammalian species the potential for bioaccumulation is considered to be low:			
20	J05AB11	Valaciclovir (prodrug of aciclovir)	 The chemical structure of Valaciclovir is shown. It consists of a guanine nucleoside core (9-oxo-9H-guanine) attached to a valeryl side chain via a prodrug linkage. The side chain is a 2-valeryloxyethyl group.	There is no significant bioaccumulation potential. Log Dow = -1.2 at pH7. (TAD 3.02)	Ready biodegradation = 0.7 % in 28 days, (FDA TAD 311). The substance is not readily biodegradable.	Inherent biodegradation = 96 % in 2 day (OECD 302B). The substance is inherently biodegradable	Results of photolysis: Half-life, pH 7 = 3.6 hrs (FDA TAD 3.10)
21	J05AE08	Atazanavir	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				

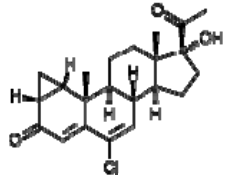
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
22	C10AC01	Colestyramin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
23	L02BB01	Flutamid		Potential to accumulate in aquatic organisms. Log Kow = 3,35 (ChemIDplus)	No data available		
24	J05AE01	Saquinavir	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
25	J05AG01	Neviparin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
26	J04AK02	Ethambutol	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
27	C01BD01	Amiodaron	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
28	L01XE01	Imatinib	protein	bioaccumulative potential is not expected based on ionisable structure and related log D	Degradation: 9-12 % (aerobic, 28d, 92/69/EC (L383) C.4-C)		

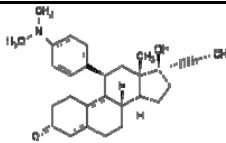
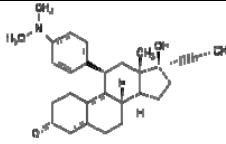
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
					not readily biodegradable R= 0 % I risk assessment		
29	J04AK01	Pyrazinamid	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
30	J05AB04	Ribavirin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
31	P01BC01	Kinin		<i>Ingen information</i>	<i>Ingen information</i>		
32	L02BA01	Tamoxifen		Log P = 3.68 at pH 7 (ref 11) indicates that tamoxifen has potential to bioaccumu-	Tamoxifen is not readily biodegraded (OECD 301C) (ref		Tamoxifen can be considered hydrolytically unstable under environmental conditions with

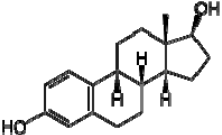
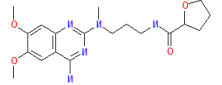
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				late in aquatic organisms.	9). R=0 in risk assessment calculations		an estimated half-life at 25°C of 47.7 hours at pH 7 and 54.2 hours at pH 9. Under acidic conditions (pH 5), tamoxifen can be considered hydrolytically stable with a half-life equal to or greater than a year at 25°C. A mean percentage hydrolysis of ta-

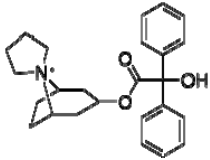
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
							moxifen after eight days at 25°C at both pH 7 and pH 9 is 90 %.
33	A07EC02	Mesalazin		Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter			
34	N02AA05	Oxycodon		Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter			
35	N05AH02	Clozapin		<p>Potential to bioaccumulate in aquatic organisms based on calculated logD (at pH 7) >3</p> <p>Partition Coefficient log Kow 4.1 (Avdeef, 2003)</p> <p>log D 3.4 (pH 7,</p>	<p>Degradation: 3% (aerobic, 28d, 20-24°C, OECD 301B)</p> <p>not readily biodegradable</p>		

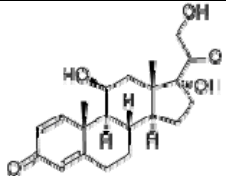
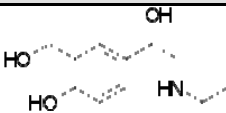
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				calculated using the Novartis internal Cheminformatics InSilico Profiling Tool, Novartis Institute of Biomedical Research, based on pKa and logP values; pKa1 = 3.52, pKa2 = 7.57)			
36	G03BA03	Testosteron	 <p>The image shows the chemical structure of testosterone, a steroid hormone. It consists of four fused rings (three six-membered and one five-membered) with a hydroxyl group at C3, a ketone group at C17, and a double bond at C4. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	Nedbrytbarhet: Testosteron är biologiskt lätt nedbrytbar; 60% efter ca. 10 dagar, 89% efter			Stable under hydrolysis

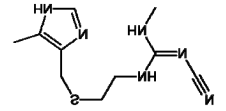
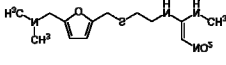
	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				28 dagar, OECD301B (Scherings rapport 07731)			
37	G03HA01	Cyproteron		Cyproteronacetat är inte biologiskt lätt nedbrytbar; 0% efter 28 dagar, OECD301B (Scherings rapport X207)			
38	G04BE03	Sildenafil		Base don Kd approximately 3 % og the drug is removed in the sewage plant R= 3%	No further information		


	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
39	G03XB01	Mifepriton		No available data – calculate therefore as persistent	No available data – calculate therefore as persistent		
40	G01AF01	Metronidazol		The substance has no significant bioaccumulation potential, as indicated by log Kow of -0.1 (Loke et al, 2002) Adsorption to sewage sludge Log Kd = -0.22 Loke et al (2002)	The medicine shows no biodegradation in an OECD301D test (Alexy et al. 2004).		
41	G01AF04	Miconazol	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				

	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test	
42	G03CA03	Østradiol		Omsættes op til 50 % i renseanlægget				
43	G03XC01	Raloxifen	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter					
44	G04CA01	Alfuzosin		<p><i>Biodegradation</i></p> <p>No data available. Therefore, the potential for persistence cannot be excluded due to lack of data.</p> <p><i>Abiotic degradation:</i></p> <p>No data available</p> <p><i>Adsorption to sewage sludge</i></p> <p>No data available.</p>				

	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				<p>Bioakkumulation</p> <p>No significant bioaccumulation potential as suggested by a log Kow value at 1.51 (pH 7.4)</p> <p>R=0%</p>			
45	G04BO09	Tropium		<p>No available informations</p> <p>R=0%</p>			

	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
46	H02AB06	Prednisolon el. methylprednisolon		No available informations R=0%			
47	H02AB09	Hydrokortison	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
48	H05BX01	Cinacalcet	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
49	H02AB08	Triamcinolon	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
50	P01BB01	Proguanil	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter				
51	R03CC02	Salbutamol		There is no significant bioaccumulation potential. Log Dow = -2.8 at pH7. (TAD 3.02) Log Dow at pH5 = -1.5	Aerobic biodegradation results = 1% in 28 days (TAD 3.11). The substance is not readily biodegradable. The material		

	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test	
				Log Dow at pH7 = -2.8 Log Dow at pH9 = -2.8	is likely to undergo biodegradation in soil. Aerobic biodegradation in soil is 1.3 to 38.7% in 64d.			
52	R03CC03	Terbutalin	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter					
53	R03CC12	Bambuterol	Udskilles som farmakologisk inaktive metabolitter					
54	A02BA01	Cimetidin		No informations available	No informations available			
55	A02BA02	Ranitidin		There is no significant bio-accumulation potential. Log	Inherent biodegradation = 43% in 28 d, primary		Hydrolysis Half-life, pH 7 > 1 year (FDA TAD	

	ATC kode	Lægemiddel	Kemisk struktur	Observation om nedbrydning/bioakkumulation	Primær nedbrydnings test	Inherent biodegradations test	Hydrolyse/ Fotolyse test
				<p>Dow = -1.09 at pH 7 (TAD 3.02)</p> <p>Ready Biodegradation = <1 %, 28 d (OECD 301B)</p>	<p>biodegradation, 2% DOC removal (OECD 302B). Soil Biodegradation = 3 to 10 %, 67 d (OECD 304)</p> <p>Results of abiotic degradation:</p>		<p>3.09)</p> <p>Photolysis Half-life, 70 minutes (Latch, 2003)</p>
56	A02BA04	Nizatidin		No informations available	No informations available		