

Estradot®

M R F

Sandoz AS

Depotplåster 100 mikrog/24 timmar
(10 cm²)

Östrogen - systemisk effekt

Aktiv substans:

Estradiol

ATC-kod:

G03CA03

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Estradot® depotplåster 25 mikrog/24 timmar, 37,5 mikrog/24 timmar, 50 mikrog/24 timmar, 75 mikrog/24 timmar och 100 mikrog/24 timmar

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-01.

Indikationer

Substitutionsbehandling av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida fraktur, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos (avser endast Estradot 50, 75 och 100).

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t.ex. endometriecancer)

- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofila sjukdomar (t.ex. protein C, protein S, eller antitrombinbrist, se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t.ex. angina, hjärtinfarkt)
- Akut eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Porfyri

Dosering

Dosering

Ett depotplåster appliceras två gånger i veckan d.v.s. var 3:e eller 4:e dag.

Östrogenbrist symtom:

Estradot finns tillgängligt i fem styrkor: 25, 37,5, 50, 75, 100 mikrogram per 24 timmar. Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Beroende på det kliniska svaret ska dosen anpassas individuellt. Om den valda dosen efter tre månader inte minskat symtomen på östrogenbrist kan dosen höjas. Vid symtom på överdos (t.ex. bröstömhet) ska dosen sänkas.

Osteoporosprofilax postmenopausal:

Gäller styrkorna: 50, 75 och 100 mikrogram.

Behandlingen ska inledas med Estradot 50 mikrogram/24 timmar.

Dosen kan anpassas individuellt med Estradot 50, 75 och 100 mikrogram depotplåster.

Allmänna instruktioner:

Estradot ges som kontinuerlig (oavbruten) behandling två gånger i veckan.

För kvinnor med kvarvarande uterus bör Estradot kombineras med ett gestagenpreparat godkänt som tillägg till östrogenbehandling i ett kontinuerligt sekventiellt doseringsschema: Östrogenet ges kontinuerligt. Gestagen ges som tillägg i minst 12-14 dagar (eller fler) i varje 28-dagars cykel, (sekventiellt).

Endast i fall av tidigare diagnostiserad endometrios, ska kvinnor som är hysterektomerade rekommenderas tillägg av gestagen.

Kvinnor som inte behandlas med HRT, eller kvinnor som byter från annan kontinuerlig kombinerad HRT, kan påbörja behandlingen den dag som passar. Kvinnor som byter från behandling med sekventiell HRT ska påbörja behandlingen dagen efter att föregående behandlingscykel är avslutad.

Administreringssätt

Den självhäftande sidan av Estradot ska appliceras på en ren, torr hudyta på buken. ***Estradot får inte appliceras på bröstet.***

Estradot ska bytas två gånger i veckan. Platsen för applicering av plåstret måste varieras, det bör gå minst en vecka innan samma hudyta används igen. Hudytan där plåstret appliceras ska inte vara insmord, skadad eller irriterad. Undvik att applicera vid midjan då åtsittande kläder kan få plåstret att lossna. Plåstret ska appliceras omedelbart efter öppnandet av förpackningen och avlägsnandet av skyddsplasten. Plåstret

pressas fast ordentligt på huden med handflatan i ca 10 sekunder, för att säkerställa god fastsättning, särskilt runt kanterna.

Om plåstret skulle lossna och falla av kan samma plåster appliceras igen eller om nödvändigt applicera ett nytt plåster. I båda fallen ska det ursprungliga doseringsschemat följas. Plåstret kan vara kvar under bad.

Har kvinnan glömt att applicera ett plåster ska ett nytt plåster appliceras så snart som möjligt. Fortsätt sedan att följa det ursprungliga schemat. Den avbrutna behandlingen kan orsaka att oregelbunden blödning och stänklödning uppträder.

Varningar och försiktighet

För behandling av postmenopausala symtom ska HRT endast påbörjas om symtomen påverkar livskvaliteten negativt. Vid all behandling ska en noggrann värdering av risk/nytta-balansen göras minst en gång om året och HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger riskerna.

Estradot 25 och 37,5 är inte indicerade för osteoporosprofylax.

Kunskap kring riskerna associerade med HRT i behandling av prematur menopaus är begränsad. På grund av låg absolut risk hos yngre kvinnor, kan dock nytta/risk-balansen för dessa kvinnor vara mer fördelaktig än för äldre kvinnor.

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar vid behandlingen. Under behandlingstiden rekommenderas regelbundna kontroller vars frekvens och utformning bör anpassas till den enskilda kvinnan. Kvinnan ska informeras om vilken typ av förändringar i bröstet hon bör rapportera till sin läkare eller sjuksköterska/barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet och/eller mammografi, ska utföras i enlighet med gällande rutiner för screening samt i övrigt anpassas efter den enskilda kvinnans kliniska behov.

Tillstånd som kräver skärpt uppmärksamhet

Vid förekomst av något av nedan angivna tillstånd eller om patienten tidigare haft tillståndet och/eller om det förvärrats under graviditet eller tidigare hormonbehandling, ska patienten övervakas speciellt. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Estradot:

- Leiomyom (uterin fibroid) eller endometrios
- Riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom (se nedan)
- Riskfaktorer för östrogenberoende tumörer, t.ex. första gradens ärftlighet för bröstcancer
- Hypertoni
- Leversjukdom (t.ex. leveradenom)
- Diabetes mellitus med eller utan kärlkomplikation
- Gallstenssjukdom
- Migrän eller (svår) huvudvärk
- Systemisk lupus erythematosus (SLE)
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otskleros

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer (se avsnitt Kontraindikationer) samt i följande situationer:

- Gulsot (ikterus) eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk
- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

För kvinnor med intakt livmoder är risken för endometriehyperplasi och endometrie-cancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometrie-cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se även avsnitt Biverkningar). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.

Tillägg av ett gestagen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel, eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-gestagen av icke-hysterektomerade kvinnor, minskar den ökade risken associerad med behandling med enbart östrogen.

För Estradot 75 och 100 mikrogram har endometriesäkerheten vid gestagentillägg inte visats.

Genombrottsblödning och/eller stänklödning kan förekomma under de första behandlingsmånaderna. Om genombrottsblödning eller stänklödning uppträder efter en viss tids behandling eller fortsätter efter avslutad behandling, ska orsaken utredas, vilket kan inkludera endometriebiopsi för att utesluta endometriemalignitet.

Behandling med enbart östrogen kan leda till utveckling av premaligna eller maligna förändringar i eventuella kvarvarande endometrioshärdar. Därför bör tillägg av gestagen övervägas vid östrogenbehandling av kvinnor som genomgått hysterektomi p.g.a. endometrios, om det finns kvarvarande endometrios.

Bröstcancer

Den samlade kunskapen visar att det finns en ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som använder HRT med en kombination av östrogen och gestagen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-gestagen

- Den randomiserade placebokontrollerade studien, Women´s Health Initiative study (WHI), och en metaanalys av prospektiva epidemiologiska studier påvisar konsekvent ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som behandlas med östrogen-gestagen i kombination som HRT som blir påtaglig efter ca 3 (1-4) år (se avsnitt Biverkningar).

Behandling med enbart östrogen

- WHI-studien fann ingen ökad risk för bröstcancer hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-gestagen-kombinationer (se avsnitt Biverkningar).

Resultat från en stor metaanalys visade att den ökade risken minskar med tiden efter avslutad behandling, och att den tid det tar för att återgå till baslinjevärdena beror på hur länge den tidigare HRT-behandlingen har varat. Om HRT tagits i mer än 5 år kan risken kvarstå i 10 år eller mer.

HRT, speciellt kombinationer av östrogen och gestagen, ökar densiteten i mammografiska bilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Ovarialcancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer.

Hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen, finns enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys, en lätt förhöjd risk. Risken blir tydlig inom 5 års användning och går tillbaka med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-prövningen, kan användning av kombinerade HRT-preparat vara förknippat med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt Biverkningar).

Venös tromboembolisk sjukdom

- HRT är associerat med en 1,3 – 3 gånger större risk för utveckling av venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt Biverkningar).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet och postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbräck i samband med VTE.
- Patienter med kända trombofili tillstånd har en ökad risk för VTE och HRT kan öka denna risk. HRT är därför kontraindicerat för dessa patienter (se avsnitt Kontraindikationer).
- Balansen mellan risk och nytta bör noggrant övervägas inför HRT till kvinnor som kroniskt behandlas med antikoagulantia.
- Som hos alla postoperativa patienter bör förebyggande åtgärder övervägas för att förhindra VTE efter kirurgi. Om längre tids immobilisering kan förväntas efter en planerad operation rekommenderas uppehåll i substitutionsbehandlingen 4-6 veckor innan ingreppet. Behandlingen ska inte återupptas förrän kvinnan är fullständigt mobiliserad.
- Kvinnor utan egen anamnes på VTE, men med en förstahandssläkting med historik av trombos i ung ålder, kan erbjudas utredning efter noggrann rådgivning angående dess begränsningar (endast en del av trombofili defekter identifieras av en utredning). Om en trombofil defekt identifieras som en annan typ än trombos hos familjemedlemmar eller om defekten har en 'ökad svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid symtom som kan tyda på VTE (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslsjukdom

- Randomiserade kontrollerade studier har inte kunnat påvisa något skydd mot hjärtinfarkt hos kvinnor med eller utan befintlig kranskärslssjukdom som behandlats med kombinerat östrogen-gestagen eller enbart östrogen HRT.

Kombinerad östrogen-gestagen behandling

Den relativa risken för kranskärslssjukdom under behandling med kombinerat östrogen-gestagen HRT är något ökad. Eftersom baslinjen för absolut risk för kranskärslssjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslssjukdom på grund av användning av östrogen-gestagen, väldigt lågt hos friska kvinnor nära menopaus, men ökar med stigande ålder.

Behandling med enbart östrogen

Randomiserade kontrollerade data fann ingen ökad risk för kranskärslssjukdom hos kvinnor som genomgått hysterektomi och som behandlas med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

- Behandling med kombinerad östrogen-gestagen och med enbart östrogen, är associerat med upp till 1,5 gånger ökad risk för ischemisk stroke. Den relativa risken förändras inte med ålder eller tidsintervall efter menopaus. Dock ökar den generella risken för stroke med åldern hos kvinnor som behandlas med HRT, eftersom baslinjen för stroke-risk är starkt åldersberoende (se avsnitt Biverkningar).

Svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

- Fall av anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, som utvecklats när som helst under estradiolbehandling och krävde akut medicinsk behandling, har rapporterats efter marknads godkännandet.

Angioödem

- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.
- Patienter som utvecklar angioödem efter behandling med estradiol får inte behandlas med Estradot igen.

Andra tillstånd

- Östrogener kan ge vätskeretention varför patienter med hjärtsjukdom eller nedsatt njurfunktion bör observeras noga.
- Kvinnor med känd hypertriglyceridemi bör noggrant följas upp under behandling med HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har beskrivits vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Östrogener ökar mängden tyroideabindande globulin (TBG) vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyroideahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) och T3-nivåer (mätt med RIA). T3-resinupptaget minskar, vilket speglar de ökade nivåerna av TBG. Koncentrationerna av fritt T4 och fritt T3 är opåverkade. Även andra bindande proteiner kan öka i serum, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och könshormonbindande globulin (sex hormone binding globulin, SHBG), vilket leder till ökade nivåer av cirkulerande kortikosteroider respektive könssteroider. De fria eller biologiskt aktiva hormonkoncentrationerna förändras dock inte. Andra plasmaproteiner kan öka (substrat för angiotensin/renin, alfa-1-antitrypsin, ceruloplasmin).

- Användning av HRT förbättrar inte kognitiv funktion. Det finns vissa bevis för en ökad risk för trolig demens hos kvinnor som börjar använda kontinuerlig kombinerad eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.
- Kontaktsensibilisering kan förekomma vid alla topikala applikationer. Även om det är mycket sällsynt kan kvinnor utveckla kontaktsensibilisering mot något av innehållsämnen i plåstret och ska varnas för att svår hypersensibilisering kan inträffa vid fortsatt exponering för det orsakande ämnet.

ALAT-förhöjningar

Under kliniska studier med hepatit C-virus (HCV)-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir. Se avsnitt Interaktioner.

Interaktioner

Metabolismen av östrogener (och gestagener) kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt cytokrom P450 enzymer. Exempel på sådana substanser är antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och vissa medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Trots att ritonavir och nelfinavir är kända som starka hämmare av läkemedelsmetaboliserande enzym, har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper. Naturläkemedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener (och gestagener).

Estradiol metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4, varför samtidig administrering med CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, erytromycin kan medföra en ökad exponering av estradiol.

Vid transdermal tillförsel undviks första-passage effekt i levern och därför kan transdermalt tillfört östrogen (och gestagen) antas påverkas i mindre utsträckning än peroralt intagna hormoner av andra enzyminducerande substanser.

Den kliniska betydelsen av en ökad metabolism av östrogener och gestagener kan vara minskad effekt och förändringar i den uterina blödningsprofilen.

Vissa blodprovsanalyser kan påverkas av östrogenbehandling, t.ex. glukostoleranstest och sköldkörtelfunktionstest.

Farmakodynamiska interaktioner

Under kliniska studier med HCV-kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, så som

kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol, så som estradiol, hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener; men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Estradot är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Estradot, ska behandlingen avbrytas omgående.

Resultaten från de flesta epidemiologiska studier som genomförts hittills och som är relevanta gällande oavsiktlig fetal exponering, tyder inte på teratogena eller fetotoxiska effekter.

Amning

Estradot är inte indicerat under amning.

Trafik

Estradot har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Den vanligast förekommande biverkan är milt erytem på applikationsstället (16,6 %) samt lindrig klåda och utslag runt applikationsstället. Erytem runt applikationsstället noterades efter avlägsnandet av plåstret från huden.

Biverkningarna (Tabell 1) är indelade enligt följande konvention om frekvens, de vanligaste först: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännande vid antingen Estradot- eller annan östrogenbehandling:

Tabell 1

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		
	Ingen känd frekvens*:	Bröstcancer.
Immunsystemet		
	Sällsynta:	Överkänslighet.
	Mycket sällsynta:	Urtikaria, anafylaktisk reaktion.
	Ingen känd frekvens*:	Anafylaktoid reaktion.
Metabolism och nutrition		
	Mycket sällsynta:	Nedsatt kolhydrattolerans.
Psykiska störningar		
	Vanliga:	Depression, nervositet, affektlabilitet.
	Sällsynta:	Libidoförändringar.

Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga:	Huvudvärk.
	Vanliga:	Sömnsvårigheter.
	Mindre vanliga:	Migrän, yrsel.
	Sällsynta:	Parestesi.
	Mycket sällsynta:	Korea.
Ögon		
	Mycket sällsynta:	Överkänslighet för kontaktlinser.
Blodkärl		
	Mindre vanliga:	Hypertension.
	Sällsynta:	Venös emboli.
	Ingen känd frekvens*:	Emboli.
Magtarmkanalen		
	Vanliga:	Illamående, dyspepsi, diarré, buksmärta, flatulens.
	Mindre vanliga:	Kräkning.
Lever och gallvägar		
	Sällsynta:	Kolelitis.
Hud och subkutan vävnad		
	Mycket vanliga:	Reaktioner på applikationsstället**, erytem.
	Vanliga:	Akne, utslag, torr hud, pruritus.
	Mindre vanliga:	Missfärgning av huden.
	Sällsynta:	Alopeci.
	Mycket sällsynta:	Hudnekros, hirsutism.
	Ingen känd frekvens*:	Angioödem, kontaktdermatit, kloasma.
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Vanliga:	Ryggvärk.
	Sällsynta:	Myasteni.
	Ingen känd frekvens*:	Extremitetssmärta.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
	Mycket vanliga:	Bröstspänning och värk, dysmenorré, menstruationsrubbingar.
	Vanliga:	Bröstförstoring, menorrhagi, vaginal flytning, oregelbunden vaginal blödnings, uterinspasm, vaginal infektion, endometriehyperplasi.
	Sällsynta:	Myom, cystor på äggledare, cervixpolyper.
	Ingen känd frekvens*:	Fibrocystisk bröstsjukdom.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Vanliga:	Värk, asteni, perifert ödem, viktfluktuationer.
Undersökningar		

	Mindre vanliga:	Transaminasökning.
	Ingen känd frekvens*:	Onormala leverfunktionsvärden.

(*) Rapporterade efter marknadsgodkännande

(**) Reaktionen på applikationsstället innefattande lokal blödning, blåmärken, sveda, obehag, torrhet, eksem, ödem, erytem, inflammation, irritation, smärta, papler, parestesier, pruritus, utslag, missfärgning av huden, hudpigmentering, svullnad, urtikaria och vesikler.

Risk för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och gestagen i mer än 5 år.
- Den ökade risken för kvinnor som använder enbart östrogen är lägre än för kvinnor som använder en kombination av östrogen och gestagen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultat från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan.

Den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier – Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 5 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Riskkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
HRT med enbart östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombination östrogen-gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Beräknad ökad risk för bröstcancer efter 10 års användning hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT, under en 10-årsperiod (50-59 år)*	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
HRT med enbart östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombination östrogen-gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

*Tagen från incidenstal i utgångsläget i England 2015 hos kvinnor med BMI 27 (kg/m²)

Obs! Eftersom bakgrundsincidensen för bröstcancer varierar mellan olika EU-länder, förändras även antalet extra fall av bröstcancer proportionellt.

Women's Health Initiative-studier (WHI) – Adderad risk för bröstcancer efter 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen bröstcancer per 1 000 kvinnor i placebogruppen efter 5 år	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % CI)
Enbart konjugerade östrogener			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
Konjugerade östrogener + medroxyprogesteronacetat†			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

*WHI-studien på kvinnor utan livmoder, som inte visade en ökad risk för bröstcancer

†När analysen begränsades till kvinnor som före studien inte hade använt HRT fanns ingen uppenbar ökad risk under de första 5 behandlingsåren: Efter 5 år var risken högre än hos icke-behandlade.

CI = konfidensintervall

Risken för endometriecancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometriecancer är cirka 5 fall per 1 000 kvinnor med kvarvarande livmoder som inte använder HRT.

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometriecancer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

Tillägg av en gestagen till östrogen-behandlingen i åtminstone 12 dagar per cykel kan förebygga denna ökade risk. I studien 'Million Women Study' (MWS) visade fem års kombinerad HRT (sekventiell eller kontinuerlig) ingen ökad risk för endometriecancer (Relativ Risk på 1,0 (0,8-1,2)).

Ovarialcancer (Äggstockscancer)

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-gestagen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95-procentigt KI 1,31-1,56). För kvinnor i åldern 50 till 54 år som tar HRT i 5 år ger detta omkring 1 extra fall per 2000 användare.

För kvinnor i åldern 50 till 54 som inte tar HRT kommer ungefär 2 av 2000 kvinnor diagnosticeras med ovarialcancer under en 5-årsperiod.

Risk för venös tromboembolism

HRT är associerat med en 1,3-3 gånger större relativ risk för att utveckla venös tromboembolism (VTE), dvs. djup ventrombos eller lungemboli. Förekomsten av en sådan händelse är mer trolig under det första året av HRT än senare (se avsnitt Varningar och försiktighet). Resultat från WHI-studier presenteras nedan:

WHI studier – Adderad risk för VTE över 5 års användning

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)*			
50 – 59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Kombinerat östrogen-gestagen (oralt)			
50 – 59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)
CI = konfidensintervall			

*Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärslsjukdom

- Risken för kranskärslsjukdom är något förhöjd hos användare av kombinerat östrogen-gestagen HRT över 60 års ålder (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Risk för ischemisk stroke

- Behandling med enbart östrogen och kombinerat östrogen-gestagen är associerat med upp till 1,5 gånger ökad relativ risk för ischemisk stroke. Risken för haemorragisk stroke är inte ökad under användning av HRT.
- Denna relativa risk är inte beroende av ålder eller behandlingstidens längd, men eftersom baslinjerisken är starkt beroende av ålder, kommer den totala risken för stroke hos kvinnor som använder HRT att öka med åldern (se avsnitt Varningar och försiktighet).

WHI-studierna kombinerade – Adderad risk för stroke* över 5 års användningstid

Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppern över 5 års tid	Relativ risk (95 % CI)	Extra fall per 1 000 HRT-användare över 5 års tid
50 – 59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*Ingen differentiering gjordes mellan ischemisk och haemorragisk stroke

Andra biverkningar som har rapporterats i association med behandling med östrogen/gestagen:

- Gallblåsesjukdom.
- Hud- och subkutana sjukdomar: kloasma, erytema multiforme, erytema nodosum, vaskulär purpura.
- Sannolik demens över 65 års ålder (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Överdoser

Akut överdosering är osannolik på grund av administrerings sättet. Vanligaste symtomen på överdosering är bröstspänningar och/eller vaginalblödning. Vid dessa symtom ska sänkning av dosen övervägas. Symtomen på överdosering kan snabbt åtgärdas genom att avlägsna plåstret från huden.

Farmakodynamik

Den aktiva substansen i Estradot, syntetiskt 17 β -estradiol, är kemiskt och biologiskt identisk med endogent, humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom.

- Lindring av symtom på östrogenbrist:
 - Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.
- Osteoporosprofylax (gäller styrkorna 50, 75 och 100 enbart):
 - Östrogen förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.
 - Östrogenbrist efter menopaus är associerat med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan.
 - Effekten av östrogen på benmineralinnehållet (Bone Mineral Density, BMD) är dosberoende. Effekten tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa över tid i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.
 - Resultat från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller med östrogen-gestagen i kombination, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer och andra osteoporosfrakturer. HRT kan även förhindra frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos. Bevisen för detta är dock begränsade.

Farmakokinetik

Absorption

Med transdermal administrering av estradiol kan terapeutiska koncentrationer nås med en lägre dos estradiol än vad som krävs vid oral administrering, plasmanivåerna av östron och dess konjugat är lägre vid transdermal administrering.

Vid studier på postmenopausala kvinnor som behandlats med Estradot 25, 37,5, 50 respektive 100 mikrog/24 timmar depotplåster, uppmättes högsta serumnivån (C_{max}) till i genomsnitt 25 pg/ml, 35 pg/ml, 50-55 pg/ml respektive 95-105 pg/ml. Linjär farmakokinetik har visats för estradiol efter transdermal administrering.

Vid steady state, efter upprepade administrering av Estradot 50 mikrog/24 timmar depotplåster, var C_{max} och C_{min} -nivåerna 57 och 28 pg/ml för estradiol respektive 42 och 31 pg/ml för östron.

Distribution

Estradiol är till mer än 50 % bundet till plasmaproteiner som sexualhormonbindande globulin och albumin. Endast 2 % är fritt och biologiskt aktivt.

Biotransformation/Metabolism

Transdermalt tillfört estradiol metaboliseras på samma sätt som endogent estradiol. Estradiol metaboliseras huvudsakligen i levern till östron, därefter till östriol, epiöstriol och katekolöstrogener, vilka senare konjugeras till sulfater och glukuronider. Cytokrom 450 isoformerna CYP1A2 och CYP3A4 katalyserar hydroxyleringen av estradiol genom att bilda östriol. Östriol glukuronideras av UGT1A1 och UGT2B7 hos människa. Estradiolmetaboliterna undergår också enterohepatisk cirkulation.

Eliminering

Estradiol utsöndras i urinen som sulfat och glukuronidestrar tillsammans med en liten mängd estradiol och flera andra metaboliter. Endast en mindre del utsöndras via feces. Då estradiol har en kort halveringstid (ca en timme), når serumkoncentrationen av estradiol och östron sin ursprungsnivå inom 24 timmar efter borttagandet av plåstret.

Prekliniska uppgifter

Toxicitetsprofilen för estradiol är väl känd. Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever, samt även frekvensen av lymfoida och hypofystumörer.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

2,5 cm² depotplåster innehållande 0,39 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 25 mikrogram estradiol per 24 timmar.

3,75 cm² depotplåster innehållande 0,585 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 37,5 mikrogram estradiol per 24 timmar.

5 cm² depotplåster innehållande 0,78 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 50 mikrogram estradiol per 24 timmar.

7,5 cm² depotplåster innehållande 1,17 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 75 mikrogram estradiol per 24 timmar.

10 cm² depotplåster innehållande 1,56 mg estradiol (som hemihydrat) med en frisättningshastighet av 100 mikrogram estradiol per 24 timmar.

Förteckning över hjälpämnen

Häftmassa:

- akrylhäftmassa,
- silikonhäftmassa,
- oleylalkohol,
- dipropylenglykol,
- povidon (E1201).

Plåsterfilm:

- etylen/vinylacetatsampolymer och vinylidenklorid/metylakrylatsampolymerlaminat.

Skyddsfilm:

- polyesterfilm belagd med fluoropolymer.

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för estradiol är framtagen av företaget Novo Nordisk för Activelle®, Estrofem, Eviana, Kliogest®, Novofem®, Trisekvens®, Vagifem®

Miljörisk: Användning av estradiol har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Estradiol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Estradiol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental risk assessment of estrogens in pharmaceutical products marketed by Novo Nordisk in Sweden in 2020

1. 17β-estradiol and its main metabolites estrone and estriol

Environmental risk: Use of 17β-estradiol has been considered to result in a moderate environmental risk. Both 17β-estradiol and its two main metabolites estrone and estriol are considered.

Degradation: 17β-estradiol is slowly degraded in the environment.

Bioaccumulation: 17β-estradiol is assessed not to have a high potential for bioaccumulation. The two main metabolites, estrone and estriol are considered to have a low potential for bioaccumulation.

PBT/vPvB: Neither 17β-estradiol nor its two main metabolites are considered to be PBT/vPvB substances.

Detailed background information

2. The active pharmaceutical ingredients (API)

17β-estradiol is used for hormone replacement therapy of women with menopause complications.

17β-estradiol is metabolized during human metabolism into the major transformation products estrone, estriol, estrone sulfate and estrone glucuronide (Ref. 31, 48, 65).

17β-estradiol, estrone and estriol are natural estrogens which belong to the class of steroid hormones. 17β-estradiol is the primary female sex hormone and estrone is the primary metabolite of 17β-estradiol.

Chemical name **17β-estradiol (E2)**

CAS no. 50-28-2

Molecular formula $C_{18}H_{24}O_2$

Molecular weight 272.38 g/mol

Chemical name **Estrone (E1)**

CAS no. 53-16-7

Molecular formula $C_{18}H_{22}O_2$

Molecular weight 270.37 g/mol

Chemical name **Estriol (E3)**

CAS no. 50-27-1

Molecular formula $C_{18}H_{24}O_3$

Molecular weight 288.38 g/mol

3. Environmental Risk classification (PEC/PNEC ratio)

3.1 Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC (Predicted Environmental Concentration) is calculated according to the following formula:

$PEC = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) \mu\text{g/L}$, where

A = Total amount of API (kg) sold in Sweden in a given year. The total amount of estradiol (hemihydrate and valerat) sold in Sweden in 2020 was 20.86 kg API based on IQVIA/LIF sales data (Ref. 10). Reduction of **A** may be justified based on metabolism data. It can be assumed that 17 β -estradiol is metabolised in the female body and excreted as 33% 17 β -estradiol, 54% Estrone and 13% Estriol (Ref. 5), so **A** is set to:

- 17 β -estradiol: 33% of 20.86 kg = 6.88 kg
- Estrone: 54% of 20.86 kg = 11.26 kg
- Estriol: 13% of 20.86 kg = 2.71 kg

R = Removal rate (%) due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation. **R** = 0 if no data is available. The removal rates are based on estimation of distribution of estrogens in a municipal wastewater treatment plant in accordance with the principles of the EU TGD (Ref. 10), and by use of the program SimpleTreat 3.0, which estimates the relative distribution of chemicals to each compartment: effluent, sludge and air. The following removal rates (**R**) in wastewater treatment plants are estimated (Ref. 5):

- 17 β -estradiol: 40% ; Conjugated 17 β -estradiol: 6-8%. 17 β -estradiol is excreted by mammals as glucuronide or sulfate conjugates in urine or in the unmetabolized form in faeces. Adler et al. (Ref. 12) reported that 50% of 17 β -estradiol and 58% of estrone were conjugated in raw sewage. Furthermore, they found by measurement that 87% of the non-conjugated 17 β -estradiol was removed in wastewater treatment plant and 47% of the conjugated 17 β -estradiol was removed. Overall, a measured removal of 67% was found for 17 β -estradiol and its conjugates. Thus, it is considered conservative to keep the SimpleTreat estimated removal for 17 β -estradiol of 40%.
- Estrone: 8%; conjugated estrone: 0%. Adler et al. (Ref. 12) measured that 55% of the estrone was removed whereas a slightly higher concentration of the conjugated in the effluent than in the effluent was found (approximately 7.5 ng/L conjugate in the inlet and 8 ng/L conjugate in the outlet). Overall, a measured removal of 19% was found for estrone and its conjugates. Thus, it is considered conservative to keep the SimpleTreat estimated removal for estrone of 8%.
- Estriol: 2%; conjugates: 0%. Thus, an overall removal for estriol of 0% is assumed here.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capital and day = 200 (ECHA default) (Ref. 11)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 11)

On this basis the following PECs in surface water can be calculated:

- PEC for 17 β -estradiol: $1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 6.88 \cdot (100-40) = 0.00062 \text{ } \mu\text{g/L}$
- PEC for estrone: $1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 11.26 \cdot (100-8) = 0.0016 \text{ } \mu\text{g/L}$
- PEC for estriol: $1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 2.71 \cdot (100) = 0.00041 \text{ } \mu\text{g/L}$

3.2 Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Available eco-toxicological data for 17 β -estradiol, estrone and estriol and the derivation of PNEC-values is presented in this section.

3.2.1 17 β -estradiol

A proposed EU EQS (PNEC) value has been derived for the 17 β -estradiol (Ref. 7) in connection with setting 17 β -estradiol on a short-list of 19 possible new priority substances for the Water Frame Directive (Ref. 6). The data used for the derivation of the EQS-value is presented in Appendix together with the derivation, and only a short overview of the derivation is given here.

Knowledge of the mode of action of 17 β -estradiol - and strongly supported by the acute and chronic test toxicity data (see Appendix) - suggests that fish and amphibians are likely to be the most sensitive organisms. This is supported by the available chronic toxicity data which indicates that fish are particularly sensitive to 17 β -estradiol. Two studies were located on amphibians with LOECs in the range of 1000-2740 ng/l reported for *Rana pipens* and *Xenopus laevis*. These LOECs are far above the NOECs for fish. Therefore, a SSD (Species Sensitivity Distribution) was derived for 17 β -estradiol based on data for the most sensitive taxonomic groups, fish - expecting that chronic fish data used for the derivation of an SSD would also be protective of the other less sensitive group.

The lowest no observed effect concentration for 17 β -estradiol is a 35-50 d NOEC of 0.5 ng/l (Ref. 48) for the trout (*Onchorhynchus mykiss*). The observed effects were sperm volume, sperm density and fertilization success. The study was not carried out according to a guideline. Experiments took place in four identical flow-through 0.5 m³ tanks (three replicates and one control - each tank with 10 males and 3 females of approximate same size). Water inflow temperature was 6°C and air saturation of water was >90%. Fish were kept under natural photoperiod (experiments were carried out in Kreuzstein in Sankt Gilgen, Upper Austria during December - January).

Overall, reliable chronic NOEC values were available for 11 species of fish and the SSD was based on these 11 fish species (Ref. 7). The HC5 for the SSD was found at 0.8 ng/l. Based on the available dataset and the knowledge of the mode of action, an assessment factor of 2 was considered appropriate. This gives an AA-EQS of 0.4 ng/l.

This derivation of the AA-EQS was reviewed by SCHER (Ref. 8). Both the reliability and the ecological relevance of the endpoints and taxonomic groups were considered. Overall, the SCHER supported the proposed AA-EQS of 0.4 ng/l for 17 β -estradiol.

In conclusion, a PNEC of 0.4 ng/L is used for 17 β -estradiol

3.2.2 Estrone

A PNEC-value has been derived for estrone in connection with setting the substance (together with 17 β -estradiol) on a short-list of 19 possible new priority substances for the Water Frame Directive (Ref. 6). A well-accepted EU PNEC for estrone has been derived at 3.6 ng/l (Ref. 59).

Environmental toxicity data for estrone has been collected and are presented in the annex.

As for 17 β -estradiol, the mode of action for estrone suggests that fish and amphibians are likely to be the most sensitive organisms. Based on available data, fish is found to be the most sensitive species to estrone. A NOEC for estrone of 36 ng/l was obtained in 40-day study with *Danio rerio* (according to OECD Draft Test Guideline: A 40-day Juvenile Zebrafish Assay for screening of Endocrine Disrupting Chemicals), and a NOEC for estrone of 5 ng/l was obtained in a 90-day study (no guideline followed, fish specie: *Oryzias latipes*, effects measured: Organ weight in relationship to body weight; hatch, Vitellogenin 1 mRNA).

As for 17 β -estradiol, the mode of action for estrone is well-known and fish is the most sensitive species. Therefore, an assessment factor of 10 for the chronic fish toxicity data is considered justified.

Using an assessment factor of 10, a PNEC of 0.5 ng/L was obtained.

3.2.3 Estriol

As for 17 β -estradiol and estrone, the mode of action for estriol is well-known and fish is the most sensitive species. Therefore, an assessment factor of 10 for the chronic fish toxicity data is considered justified.

The No Observed Effect Concentration (NOEC) for induction of vitellogenin, which is considered a chronic eco-toxicity test, is found at 0.0465 µg/l for estriol (Ref. 49; not-a guideline study; test species *Oryzias latipes*, duration of study 90 days, temperature: 25 ± 1 °C, three replicates and one control; 30 embryos per replicate).

Using an assessment factor of 10, a PNEC of 4.7 ng/L was obtained.

3.2.4 Derived PNECs

PNEC for the three APIs in surface water is:

- PNEC for 17β-estradiol: 0.0004 µg/L
- PNEC for estrone: 0.0005 µg/L
- PNEC for estriol: 0.0047 µg/L

3.3 Calculation of the risk quotient (PEC/PNEC)

The following risk quotient PEC/PNEC can be calculated:

- PEC/PNEC for 17β-estradiol: $0.00062/0.0004 = 1.55$
- PEC/PNEC for estrone: $0.0016/0.0005 = 3.2$
- PEC/PNEC for estriol: $0.00041/0.0047 = 0.087$

The total PEC/PNEC ratio for 17β-estradiol, estrone and estriol is thus 4.8.

Based on the calculated PEC/PNEC ratios and information about degradation, bioaccumulation and eco-toxicity of 17β-estradiol, estrone and estriol the following environmental risk phrase should be applied to pharmaceutical products with estrogens according to the criteria in the FASS.se guidelines (Ref. 1):

"Use of pharmaceutical products with estrogens has been considered to result in moderate environmental risk"

This risk phrase is according to the FASS.se guidelines applicable for risk quotients in the interval: $1 < \text{PEC/PNEC} \leq 10$.

4. Biotic degradation

4.1. Degradation of 17β-estradiol

Activated sludge test according to OECD guideline no. 302A has shown that 17β-estradiol is inherently biodegradable under aerobic conditions in activated sludge (Ref. 30). 17β-estradiol is thus slowly degraded in the environment. In a 100 days simulation study of 17β-estradiol (OECD Test Method no. 308), an aerobic mineralisation (marine) of 61±1% respectively 62±3% mineralisation (freshwater) was found (Ref. 86). Thus, 17β-estradiol is found to be biodegradable in both marine and freshwater. In addition, an activated sludge tests (OECD 302, Ref. 2) show that 17β-estradiol is inherently biodegradable under aerobic conditions.

4.2. Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data available

Photolysis:

No data available

5. Bioaccumulation

According to the FASS.se guidelines (Ref. 1), substances with $\text{Log Pow} \geq 4$ or $\text{BCF} \geq 500$ are considered to have high potential for bioaccumulation. Valid BCF-data has prevalence above log Pow data. One limitation in the use of log Pow for the estimation of the bioaccumulation potential is that metabolism within the test organism is not considered.

The following data on bioaccumulation are retrieved from the literature and calculations:

Substance	Parameter	Result	Specie	Method	Reference
17 β -estradiol (E2)	log Pow	3.94	n-octanol	Calculation	Ref. 82
17 β -estradiol (E2)	BCF	38 (day 21); 43 (day 81); 45 (day 141)	High-back crucian carp (<i>Carassius auratus</i>)	No standard followed. 200 juvenile caged fish were exposed to wastewater outlet at the secondary sedimentation tank (for up to 141 days). Concentrations in wastewater and fish were measured.	Ref. 53
17 β -estradiol (E2)	BCF	174	Male fathead minnow, plasma	Method: no standard followed. Male and female fathead minnow were to 17 β -oestradiol for 19 days at nominal concentrations that ranged from 27.2-2740 ng l ⁻¹ . Tissues were collected and the concentration in the plasma was measured. The estimated BCF was 174 in males based on the relationship between	Ref. 47

				waterborne and plasma 17 β -oestradiol concentrations in surviving fish from all treatments.	
17 β -estradiol (E2)	BCF	6.5	Larvae and juvenile flounder	Method: no standard followed. The estradiol uptake (through 48 hours) and depuration (through 48 hours) was studied both for larvae and juvenile flounders. Five test concentrations (between 4nM and 1000 nM) and a control was applied in the uptake study. No BCF could be established for females	Ref. 69
17 β -estradiol (E2)	log Klip,w	Varied between 2.29 (vesicle including cholesterol)-3.79 (vesicle including unsaturated acyl chains).	Three types of synthetic membrane liposomes were tested.	Method: no standard followed. The partitioning between water and the synthetic membrane liposomes were measured by equilibrium dialysis	Ref. 87
Estrone (E1)	Log Pow	3.43	n-octanol	Calculation	Ref. 82
Estrone (E1)	BCF	35 (day 21); 29 (day 81); 35 (day 141)	High-back crucian carp (<i>Carassius auratus</i>)	No standard followed. 200 juvenile caged fish were exposed to wastewater	Ref. 53

				outlet at the secondary sedimentation tank (for up to 141 days). Concentrations in wastewater and fish were measured.	
Estrone (E1)	BCF	241/278 (4hr), 229 (16 hr), 165 24 hr	<i>Daphnia magna</i>	No standard followed. Uptake of E1 by the <i>D. magna</i> . was measured at 4, 16, and 24 h and the final concentration of E1 in the pond water was analyzed by LC/MS at each time point. The experiment was repeated at a lower concentration of E1 (40mg/L) and uptake in the <i>D. magna</i> and concentration of E1 in the water was determined after 4 h. All bioconcentration experiments were carried out in triplicate.	Ref. 38
	log Klip,w	Varied between 2.45 (vesicle including cholesterol)-3.92 (vesicle including unsaturated acyl chains).	Three types of synthetic membrane liposomes were tested.	Method: no standard followed. The partitioning between water and the synthetic membrane liposomes were measured by equilibrium dialysis	Ref. 87
Estriol (E3)	Log Pow	2.81	n-octanol	Calculation	Ref. 82

Estriol (E3)	log Klip,w	Varied between 0.179 (vesicle including cholesterol)-0.96 (vesicle including unsaturated acyl chains).	Three types of synthetic membrane liposomes were tested.	Method: no standard followed. The partitioning between water and the synthetic membrane liposomes were measured by equilibrium dialysis	Ref. 87
--------------	------------	--	--	---	---------

It is noted that 17 β -estradiol has a calculated log Pow slightly below but close to the cut-off value of 4. It can be mentioned that a logPow slightly above 4 (4.01) has been measured (Ref. 33, method not reported). Several measured BCFs are available for 17 β -estradiol – all well below the cut-off value of 500. Therefore, 17 β -estradiol is assessed not to have a high potential for bioaccumulation.

Both estrone and estriol have calculated log Pow well below 4. Actually, measured log Pow values are available for the two substances showing a log Pow of 3.13 respectively 2.45 (Ref. 33, method not reported). In addition, a BCF well below 100 is measured for estrone in the fish “high-back crucian carp”. Thus, both substances are considered to have a low potential for bioaccumulation.

Of some interest to note is the measured partitioning between water and synthetic membrane liposomes – mimicking biological specie-of the three substances. The partitioning of 17 β -estradiol and estrone is on the very same level – whereas the partitioning of estriol to the membrane liposomes is much lower. This is in agreement with the calculated log Pow-values.

Overall, it is assessed that 17 β -estradiol, estrone and estriol all have a low potential for bioaccumulation.

6. PBT/vPvB assessment

Considering all three aspects, 17 β -estradiol, estrone and estriol do not meet the criteria for classification as a PBT or vPvB substance.

7. References

General references

1. Environmental classification of pharmaceuticals at FASS – Guidance for pharmaceutical companies 2012.
2. D'Ascenzo G., A. Di Corcia, A. Gentili, R. Mancini, R. Mastropasqua, M. Nazzari, et al. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. Sci. Total Environ, 301 (2003), pp. 199-209
3. DHI (2001): Litteratur-review over økotoksikologiske data for østradiol og østron. November 2001. Udført af DHI. (only in Danish)
4. DHI (2003): Summary of selected investigations performed for Novo Nordisk A/S - Steroid hormones. October 2003. Prepared by DHI.
5. DHI (2003): Fate and effects of humanly excreted estrogens - 17 β -estradiol, estrone, estriol and ethinylestradiol. October 2003. Prepared by DHI.
6. European Union (2013). “Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy”.

7. EU (2011): Beta-estradiol EQS dossier 2011.
8. SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2011). OPINION ON "CHEMICALS AND THE WATER FRAMEWORK DIRECTIVE: DRAFT ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARDS" 17 β -estradiol (E2)
SCHER adopted this opinion at its 12th plenary on 30 March 2011.
9. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
10. ECHA (2016): Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0.
11. 8.11. IQVIA/LIF (2021): kg consumption 2020.

Data references

12. Adler P., Th. Steger-Hartmann, W. Kalbfuß (2001): Vorkommen natürlicher und synthetischer östrogener Steroide in Wässern des süd-und mitteldeutschen Raumes. *Acta Hydrochim. Hydrobiol*, 29 (2001), pp. 227-241
13. Andersen H R, Wollenberger L, Halling-Sørensen B, Kusk K O (2001): "Development of copepod nauplii to copepodites - a parameter for chronic toxicity including endocrine disruption." *Environmental Toxicology and Chemistry* 20(12): 2821-2829.
14. Billinghamurst Z, Clare A S, Fileman T, McEvoy J, Readman J, Depledge M.H. (1998): "Inhibition of barnacle settlement by the environmental oestrogen 4-nonylphenol and the natural oestrogen 17-beta-oestradiol." *Marine Pollution Bulletin* 36(10): 833-839.
15. Bjerregaard, P., P.R. Hansen, K.J. Larsen, C. Erratico, B. Korsgaard, and H. Holbech(2008):Vitellogenin as a Biomarker for Estrogenic Effects in Brown Trout, *Salmo trutta*: Laboratory and Field Investigations. *Environ. Toxicol. Chem.*27(11): 2387-2396
16. Bjørnstad E (2002): Chronic toxicity test of 17 beta-Estradiol (CAS No. 50-28-2) with the crustacean *Acartia tonsa*. Rapport fra DHI Vand & Miljø.
17. Breitholtz M und Bengtsson B E (2001): "Oestrogens have no Hormonal Effect on the Development and Reproduction of the Harpacticoid Copepod *Nitocra spinipes*." *Marine Pollution Bulletin* 42(10): 879-886.
18. Brion F, Tyler C R, Palazzi X, Laillet B, Porcher J M, Garric J, Flammarion P (2004): "Impacts of 17-beta-estradiol, including environmentally relevant concentrations, on reproduction after exposure during embryo-larval-, juvenile- and adult-life stages in zebrafish (*Danio rerio*)." *Aquatic Toxicology* 68(3): 193-217.
19. Cripe G M, Hemmer B L, Goodman L R, Fournie J W, Raimondo S, Vennari J C, Danner R L, Smith K, Manfredonia B R, Kulaw D H, Hemmer M J (2009): "Multigenerational exposure of the estuarine sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*) to 17-beta-estradiol. I. Organism-level effects over three generations." *Environmental Toxicology and Chemistry* 28(11): 2397-2408.
20. Dammann,A.A., N.W. Shappell, S.E. Bartell, and H.L. Schoenfuss(2011):Comparing Biological Effects and Potencies of Estrone and 17beta-Estradiol in Mature Fathead Minnows, *Pimephales promelas*. *Aquat. Toxicol.*105(3/4): 559-568
21. Ghekiere,A., T. Verslycke, and C. Janssen(2006):Effects of Methoprene, Nonylphenol, and Estrone on the Vitellogenesis of the Mysid *Neomysis integer*. *Gen. Comp. Endocrinol.*147(2): 190-195
22. DHI (2002): Algal growth inhibition test of β -Estradiol with the micro alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. 2002.06.17. Prepared by DHI.
23. DHI (2002): Algal growth inhibition test of Estrone with the micro alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. 2002.06.27. Prepared by DHI.
24. DHI (2002): Chronic toxicity test of β -Estradiol [CAS no. 50-28-2] with the crustacean *Acartia tonsa*. 2002.06.28. Prepared by DHI.
25. DHI (2002): Zebra fish chronic toxicity test with Estrone [CAS no. 53-16-7]. 2002.08.30. Prepared by DHI.
26. DHI (2002): Nitrification inhibition test of β -Estradiol with activated sludge. 2002.07.03. Prepared by DHI.
27. DHI (2002): Nitrification inhibition test of Estrone with activated sludge. 2002.07.04. Prepared by DHI.
28. DHI (2002): *Enchytraeus albidus* chronic toxicity test with β -Estradiol. 2002.07.05. Prepared by DHI.

29. DHI (2002): Ready Biodegradability – Closed Bottle Test with Estradiol. 2002.07.12. Prepared by DHI.
30. DHI (2002): Activated Sludge Biodegradability Simulation Test with Estradiol. 2002.07.12. Prepared by DHI.
31. Doyle C J und Lim R P (2005): Sexual behavior and impregnation success of adult male mosquitofish following exposure to 17-beta-estradiol. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 61 :392-397.
32. Hirai N, Nanba A, Koshio M, Kondo T, Morita M, Tatarazako N (2006): Feminization of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 17 β -estradiol: Formation of testis-ova and sex-transformation during early-ontogeny. *Aquatic Toxicology* 77 (1):78-86.
33. Hansch C., Leo A. and Hoekman D. (1995). Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC., American Chemical Society.
34. Hobkirk R., Mellor J.D. and Nilsen M. (1975). In vitro metabolism of 17beta-estradiol by human liver tissue. *Can. J. Biochem.* 53, : 903-906.
35. Holbech, H., K. Kinnberg, G.I. Petersen, P. Jackson, K. Hylland, L. Norrgren, and P. Bjerregaard (2006): Detection of Endocrine Disruptors: Evaluation of a Fish Sexual Development Test (FSDT). *Comp. Biochem. Physiol. C Comp. Pharmacol. Toxicol.* 144(1): 57-66
36. Huang Bin, Wenwen Sun, Xiaoman Li, Jingliang Liu, Qiang Li, Renmin Wang, Xuejun Pan (2015): Effects and bioaccumulation of 17 β -estradiol and 17 α -ethynylestradiol following long-term exposure in crucian carp. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 112, 169-176
37. Hutchinson, T.H., N.A. Pounds, M. Hampel & T.D. Williams (1999): Impact of natural and synthetic steroids on the survival, development and reproduction of marine copepods (*Tisbe battagliai*). *The science of the Total Environment* 233: 167-179
38. Gomes Rachel L., L.Hannah E. Deacon, Ka M. Lai, Jason W. Birkett, Mark D. Scrimshaw And John N. Lester (2004): Assessment Of The Bioaccumulation Of Estrone In *Daphnia Magna*
39. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 23, No. 1, pp. 105-108, 2004
40. Imai S, Koyama J, Fujii K (2005): Effects of 17 β -estradiol on reproduction of Java medaka (*Oryzias javanicus*), a new test fish. *Mar Poll Bull* 51: 708-714.
41. Imai S, Koyama J, Fujii K. 2007. Effects of estrone on full life cycle of Java medaka (*Oryzias javanicus*), a new marine test fish. *Environ Toxicol Chem* 26:726-731.
42. Jukosky J A Watzin M C, Leiter J C (2008a): The effects of environmentally relevant mixtures of estrogens on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) reproduction. *Aquatic Toxicology* 86:323-331.
43. Kang I J, Yokota H, Oshima Y, Tsuruda Y, Yamaguchi T, Maeda M, Imada N, Tadokoro H, Honjo T (2002): Effect of 17-beta-estradiol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 47(1): 71-80.
44. Kashiwada et al. (2002): Fish test for endocrine disruption and estimation of water quality of Japanese rivers. *Water Research* 36: 2161-2166.
45. Kloas W, Lutz I and Einspanier R (1999): Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals in vitro and in vivo. *Science of The Total Environment* 225: 59-68.
46. Kramer V J, Miles-Richardson S, Pierens S L, Giesy J P (1998): Reproductive impairment and induction of alkaline-labile phosphate, a biomarker of estrogen exposure, in fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to waterborne 17-beta-estradiol. *Aquatic Toxicology* 40(4): 335-360.
47. Kramer V.J., Miles-Richardson S., Pierens S.L. and Giesy J.P. (1998). "Reproductive impairment and induction of alkaline-labile phosphate, a biomarker of estrogen exposure, in fathead minnows (*Pimephales promelas*) Exposed to waterborne 17[beta]-estradiol." *Aquatic Toxicology* 40(4): 335-360
48. Lahnsteiner F, Berger B, Kletzl M, Weismann T (2006): Effect of 17 β -estradiol on gamete quality and maturation in two salmonid species. *Aquatic Toxicology*. 79:124-131.
49. Lei, B., J. Kang, Y. Yu, J. Zha, W. Li, Z. Wang, Y. Wang, and Y. Wen (2014): Long-Term Exposure Investigating the Estrogenic Potency of Estriol in Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 160:86-92

50. Lei, B., Y. Wen, X. Wang, J. Zha, W. Li, Z. Wang, Y. Sun, J. Kang, and Y. Wang (2013): Effects of Estrone on the Early Life Stages and Expression of Vitellogenin and Estrogen Receptor Genes of Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 93(6): 1104-1110
51. Liao T, Guo Q L, Jin S W, Cheng W, Xu Y (2009): Comparative responses in rare minnow exposed to 17 β -estradiol during different life stages, *Fish Physiol. Biochem.* 35: 341-349.
52. Lievertz R.W. (1987). Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156:1289-1293.
53. Liu Jingliang, Renmin Wang, Bin Huang, Chan Lin, Jiali Zhou, Xuejun Pan (2012): Biological effects and bioaccumulation of steroidal and phenolic endocrine disrupting chemicals in high-back crucian carp exposed to wastewater treatment plant effluents. *Environmental Pollution* 162 (2012) 325-331
54. Mackenzie C A, Berrill M, Metcalfe C, Pauli B D (2003): Gonadal differentiation in frogs exposed to estrogenic and antiestrogenic compounds. *Environmental Toxicology and Chemistry*. Volume 22, Issue 10: 2466-2475
55. Metcalfe C D, Metcalfe T L, Kiparissis Y, Koenig B, Khan C, Hughes R J, Croley T R, March R E, Thomas P. (2001). Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by in vivo assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry* 20(2): 297-308.
56. Nash J P, Kime D E, van der Ven L T M, Wester P W, Brion F, Maack G, Stahlschmidt-Allner P. and Tyler C.R. (2004): Long-Term Exposure to Environmental Concentrations of the Pharmaceutical Ethynylestradiol Causes Reproductive Failure in Fish. *Environmental Health Perspectives* 112(17): 1725-1733.
57. Nimrod A C und Benson W H (1998): Reproduction and development of Japanese medaka following an early life stage exposure to xenoestrogens. *Aquatic Toxicology* 44(1-2): 141-156.
58. Notch, E.G., and G.D. Mayer (2013): Impact of Environmental Estrogens on Nucleotide Excision Repair Gene Expression in Embryonic Zebrafish. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 157(4): 361-365
59. Oekotoxzentrum, Eawag (2011): Proposed PNEC value for Estrone.
60. Panter, G.H., R.S. Thompson & J.P. Sumpter (1998): Adverse reproductive effects in male fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to environmentally relevant concentrations of the natural oestrogens, oestradiol and oestrone. *Aquatic toxicology* 42: 243-253
61. Pollino C A, Georgiades E., Holdway D A (2007): Use Of The Australian Crimson-Spotted Rainbowfish (*Melanotaenia Fluvialis*) As A Model Test Species For Investigating The Effects Of Endocrine Disruptors. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 26, No. 10: 2171-2178
62. Robinson C D, Brown E, Craft J A, Davies I A, Megginson C, Miller C, Moffat C F (2007): Bioindicators and reproductive effects of prolonged 17-beta-oestradiol exposure in a marine fish, the sand goby (*Pomatoschistus minutus*). *Aquatic Toxicology* 81: 397-408.
63. Roepke T A, Snyder M J, Cherr G N (2005): Estradiol and endocrine disrupting compounds adversely affect development of sea urchin embryos at environmentally relevant concentrations. *Aquatic Toxicology* 71:155-173.
64. Routledge E J, Sheahan D, Desbrow C, Brighty G C, Waldock M, Sumpter J P (1998): Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. In vivo responses in trout and roach. *Environmental Science and Technology* 32: 1559-1565.
65. Schering AG (1995): Acute toxicity of 17beta-estradiol with the rainbow trout. Report A05662.
66. Schering AG (2002). Growth inhibition test with estradiol (ZK 5018) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Report A30506.
67. Segner H, Navas J M, Schäfers C, Wenzel A (2003): Potencies of estrogenic compounds in in vitro screening assays and in life cycle tests with zebrafish in vivo. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 54:315-322.
68. Slaunwhite R.W., Kirdani R.Y. and Sandberg A.A. (1973). Metabolic aspects of estrogens in man. In: R.O. Greep and E.B. Astwood (Eds.). *Handbook of Physiology. Section 7: Endocrinology, Vol. 2, Female Reproductive System, part 1, Chapter 21*, Washington DC, American Physiology Society. pp. 485-523.

69. Specker and Chandler (2003). Methodology for estradiol treatment in marine larval and juvenile fish: uptake and clearance in summer flounder. *Aquaculture*, 217, 663-672.
70. Schering AG (2002). Growth inhibition test with estradiol (ZK 5018) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Report A30506.
71. Seki M., Yokota H., Maeda M. and Kobayashi K. (2005). "Fish full life-cycle testing for 17 β -estradiol on medaka (*Oryzias latipes*).*" Environmental Toxicology and Chemistry* 24(5): 1259-1266.
72. Shappell N W, Hyndman K M, Bartell S E, Schoenfuss H L (2010): Comparative biological effects and potency of 17- α - and 17- β -estradiol in fathead minnows. *Aquatic Toxicology*:100: 1-8.
73. Shioda T und Wakabayashi M. (2000): Effect of certain chemicals on the reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 40(3): 239-243.
74. Tabata A, Kashiwada S, Ohnishi Y, Ishikawa H, Miyamoto N, Itoh M, Magara Y (2001): "Water Science and Technology. 43 2:109-116.
75. Tatarazako N, Takao Y, Kishi K, Onikura N, Arizono K, Iguchi T. (2002): Styrene dimers and trimers affect reproduction of daphnid (*Ceriodaphnia dubia*).*" Chemosphere* 48(6): 597-601.
76. Thorpe, K.L., T.H. Hutchinson, M.J Hetheridge, M. Scholtze, J.P Sumpter & C. Tyler (2001): Assessing the Biological Potency of Binary Mixtures of Environmental Estrogens using Vitellogenin Induction in Juvenile Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ. Sci Technol.* 35: 2476-2481
77. Thorpe K.L. Thomas H., Malcolm J.H., Martin S., P. Sumpter & And C.R. Tyler (2001): Assessing the Biological Potency of binary mixtures of Environmental Estrogens using Vitellogenin Induction in Juvenile Rainbow Trout. *Environ. Sci. Technol.* 2001, 35, 2476-2481. *Environ Sci Technol.* 2003;37(6):1142-9.
78. Thorpe K L, Benstead R, Hutchinson T H, Cummings R I, Tyler C R (2003): Reproductive effects of exposure to oestrone in the fathead minnow. *Fish Physiology and Biochemistry* 28: 451-452.
79. Thorpe K L, Cummings R I, Hutchinson T H, Scholze M, Brighty G, Sumpter J P, Tyler C R (2003):Relative Potencies and Combination Effects of Steroidal Estrogens in Fish.
80. Thorpe KL, Benstead R, Hutchinson TH, Tyler CR. 2007. Associations between altered vitellogenin concentrations and adverse health effects in fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquat Toxicol (Amst)* 85:175-183.
81. Toft G und Battrup E (2003): Altered sexual characteristics in guppies (*Poecilia reticulata*) exposed to 17 β -estradiol and 4-tert-octylphenol during sexual development. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 56: 228-237.
82. US EPA (2012): EpiSuite
83. Van den Belt K, Berckmans P, Vangenechten C, Verheyen R, Witters H 2004): Comparative study on the in vitro and in vivo estrogenic potencies of 17 β -estradiol, estrone, 17 α -ethynylestradiol and nonylphenol. *Aquat Toxicol* 66(2):183-185.
84. Van der Ven LTM, Van den Brandhof E-J, Vos HJ, Wester PW (2007) Effects of the estrogen agonist 17 β -Estradiol and antagonist tamoxifen in a partial life-cycle assay with zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Tox Chem* 26(1):92-99.
85. Winther-Nielsen M (2002): Algal growth inhibition test of 17- β -Estradiol with micro alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Rapport fra DHI - Institut for Vand & Miljø.
86. Winther-Nielsen (2011): Aerobic transformation of 17 β -estradiol in aquatic sediment systems. DHI GLP report. 2011.03.31
87. Yamamoto Hiroshi and Howard M. Liljestrand (2004): Partitioning of Selected Estrogenic Compounds between Synthetic Membrane Vesicles and Water: Effects of Lipid Components.

Appendix

Nitrification inhibition test with activated sludge:

Substance	Method	Concentration & Exposure time	Effect parameter	EC20	Reference
17 β -estradiol	ISO 9509	62,5–1.000 μ g/L 2 hrs	Inhibition of nitrification rate	> 918 μ g/L	Ref. 26
Estrone	ISO 9509	62,5–1.000 μ g/L 2 hrs	Inhibition of nitrification rate	> 172 μ g/L	Ref. 27

The studies did not show significant inhibition of the nitrification rate in activated sludge at the tested concentrations.

Biodegradation test of 17 β -estradiol:

Substance	Method	Concentration & Exposure time	Result	Reference
17 β -estradiol (E2)	OECD Test Method no. 308: "Aerobic transformation of 17 β -estradiol in aquatic sediment systems"	Nominal concentrations 0.36 μ g/L and 1.1 μ g/L of unlabelled and ¹⁴ C-labelled E2, respectively 100 days	61 $\pm$ 1% mineralisation (marine) 62 $\pm$ 3% mineralisation (freshwater)	Ref. 86
17 β -estradiol	OECD Test Method no. 301D: "Closed Bottle Test"	1.64 mg/L 28 days	3.5-9.8 % of ThoD	Ref. 29
17 β -estradiol (E2)	OECD Guideline no. 302A: "Inherent Biodegradability: Modified SCAS Test" and "Activated Sludge Biodegradability Simulation Test"	Ca. 20 μ g/L Aerobic: 48 hrs Anoxic: 8 days	Aerobic: See below * Anoxic: No significant degradation	Ref. 30

* Results according to OECD Guideline no. 302A:

- The total ¹⁴C-concentration decreased by 70% of the initial added ¹⁴C within the first 45 minutes of the test period
- During the first 45 minutes of the test period, a 1. order rate constant was estimated at 2.2 ± 0.2 L*day⁻¹*gSS⁻¹ for the total test substance concentrations > 2.5 μ g E2/L
- During the test period from 3-48 hours, a 1. order rate constant was estimated at 0.031 ± 0.003 L*day⁻¹*gSS⁻¹ for the total test substance concentrations < 2.5 μ g E2/L

On basis of the biodegradation test results it can be concluded that:

- 17 β -estradiol is not readily degradable under closed bottle conditions since the minimum requirement BOD = 60% of ThoD within 10 days is not fulfilled.

- 17 β -estradiol is inherently biodegradable under aerobic conditions but not under anoxic conditions in activated sludge simulation.

Reproduction test for 17 β -estradiol on the earth worm, *Enchytraeus albidus*

Method	Concentration & Exposure time	Effect parameter	NOEC	Reference
OECD Draft Test Guideline 220: "Enchytraeidae Reproduction Test", March 2000 and in agreement with the existing OECD Guideline No. 220: Enchytraeid Reproduction Test	50–1,000 mg/kg soil d.w. 21 days	Adult mortality Inhibition of reproduction Changes in behaviour and/or morphology	> 1,000 mg/kg	Ref. 28

The study did not show significant effect on neither of the stated parameters at the tested concentrations.

Derivation of PNEC for 17 β -estradiol

A suggestion for AA-EQS has been drafted and reviewed (Ref. 7). The below derivation is based on this derivation.

Specie Group	Organism	Effect	Duration	End-Point	Value (μ g/L)	KLIMISH Score	Reference
Short Term Data							
Algae	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Growth (GLP)	72 h	EC50	>3100	1	Ref. 66
Invertebrate	<i>Acartia tonsa</i>	Mortality	48 h	EC50	>1000	2	Ref. 13
Fish	<i>Cyprinus carpio</i>	VTG induction in hepatocytes	3 d	EC50	24.52	2	Ref. 67
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortality	96 h	LC50	>500	1	Ref. 65
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG induction in hepatocytes	3 d	EC50	7.08	2	Ref. 67
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Egg and embryo mortality	72 h	LC50	460	2	Ref. 44
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Adult	72 h	LC50	3500	2	Ref. 44
Long-term data							
Algae		Growth	72 h	NOEC	>3100	1	Ref. 66

	<i>Desmodesmus subspicatus</i>						
Algae	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Growth (OECD 201, GLP)	72 h	NOEC	>523	2	Ref. 85
Arthropoda	<i>Balanus amphrite</i>	larval colonization	2 d	NOEC	=0.1	2	Ref. 14
Invertebrate	<i>Acartia tonsa</i>	development	5 d	EC10	370	2	Ref. 13
Invertebrate	<i>Acartia tonsa</i>	development	5 d	EC50	720	2	Ref. 13
Invertebrate	<i>Acartia tonsa</i>	Reproduction GLP, Not a guideline study;	21 d	NOEC	>368	2	Ref. 16
Invertebrate	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	reproduction	7 d	NOEC	=10000	2	Ref. 75
Copepoda	<i>Nitocra spinipes</i>	reproduction	18 d	NOEC	≥160	2	Ref. 17
Copepoda	<i>Tisbe battagliai</i>	reproduction	21 d	NOEC	≥100	2	Ref. 37
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	feminization	84 d	LOEC	2.74	2	Ref. 45
Amphibien	<i>Rana pipiens</i>	Intersex	162 d	LOEC	≤1	2	Ref. 54
Fish	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Proportion of viable eggs F1 and F2	280 d	LOEC	0.04	2	Ref. 19
Fish	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Proportion of viable eggs F1 and F2	280 d	NOEC	0.01	2	Ref. 19
Fish	<i>Danio rerio</i>	altered gonadal histology, sex ratio	21 d	LOEC	0.1	2	Ref. 18
Fish	<i>Danio rerio</i>	altered gonadal histology, sex ratio	21 d	NOEC	0.025	2	Ref. 18
Fish	<i>Danio rerio</i>	altered gonadal histology, secondary sexual characteristics	21 d	NOEC	0.005	2	Ref. 18
Fish	<i>Danio rerio</i>	reproduction	200 d	NOEC	≤0.005	2	Ref. 56

Fish	<i>Danio rerio</i>	Egg number in the clutch and hatching	21 d	NOEC	0.087	2	Ref. 71
Fish	<i>Gabiocypris rarus</i>	sex ratio	21 d	LOEC	0.025	2	Ref. 51
Fish	<i>Gabiocypris rarus</i>	sex ratio	21 d	NOEC	0.005	2	Ref. 51
Fish	<i>Gambusia holbrooki</i>	reproductive success	84 d	LOEC	0.02	2	Ref. 31
Fish	<i>Gambusia holbrooki</i>	reproductive success	84 d	NOEC	0.1	2	Ref. 31
Fish	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	egg production	14 d	LOEC	0.3	2	Ref. 61
Fish	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	egg production	14 d	NOEC	0.1	2	Ref. 61
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Sperm volume, sperm density and fertilization success	35-50 d	LOEC	0.001	2	Ref. 48
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Sperm volume, sperm density and fertilization success	35-50 d	NOEC	0.0005	2	Ref. 48
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Fertility of the eggs	187 d	LOEC	0.016	2	Ref. 40
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Fertility of the eggs	187 d	NOEC	0.0095	2	Ref. 40
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Gender shift (testis-ova)	90 d	LOEC	0.1	2	Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Gender shift (testis-ova)	90 d	NOEC	0.01	2	Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	total study	90 d	LOEC	0.004	3	Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	total study	90 d	NOEC	0.0004	3	Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	feminization	200-300 d	NOEC	0.1	2	Ref. 74
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	reduced fertility	59 d	NOEC	0.0029	2	Ref. 71
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	feminization	28 d	LOEC	≤0.01	2	Ref. 57
Fish			14 d	NOEC	0.272	2	Ref. 73

	<i>Oryzias latipes</i>	number of eggs					
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	reduced fertility	21 d	NOEC	0.227	2	Ref. 43
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Hatching time	20 d	NOEC	0.034	2	Ref. 32
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	various reproduction endpoints	14 d	NOEC	0.379	3	Ref. 42
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Feminization and weight gain	91 d	LOEC	0.0279	1	Ref. 65
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Feminization and weight gain	91 d	NOEC	>0.008	1	Ref. 65
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	reduced egg production	19 d	EC10	0.0066	2	Ref. 46
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	reproduction , reduced egg production	21 d	NOEC	0.044	3	Ref. 86
Fish	<i>Poecilia reticulata</i>	Feminization (GSI, sex ratio)	90 d	LOEC	0.5	2	Ref. 81
Fish	<i>Poecilia reticulata</i>	Feminization (GSI, sex ratio)	90 d	NOEC	0.1	2	Ref. 81
Fish	<i>Pomatoschistus minutus</i>	reproduction	240 d	NOEC	0.097	2	Ref. 62
Fish	<i>Thymallus thymallus</i>	Sperm volume, motility of sperm	50 d	LOEC	≥0.001	2	Ref. 48

Acute effects have been considered of no relevance and therefore no MAC-EQS has been derived.

Chronic toxicity data for 17 β -estradiol is available for a range of species including algae, crustaceans, rotifers, amphibians and fish. It is concluded that the critical effect due to exposure of 17 β -estradiol and its primary metabolites estrone and estriol is the induction of vitellogenin in fish that may cause a change in sex from male to female.

In order to apply the SSD (Species Sensitivity Distribution) approach the available dataset should preferably contain more than 15, but at least 10 NOECs/EC10s from different species covering at least 8 taxonomic groups. For estimating an AA-EQS freshwater using the SSD approach the following taxa would normally need to be represented, i.e.

- a fish species
- a second family in the phylum Chordata

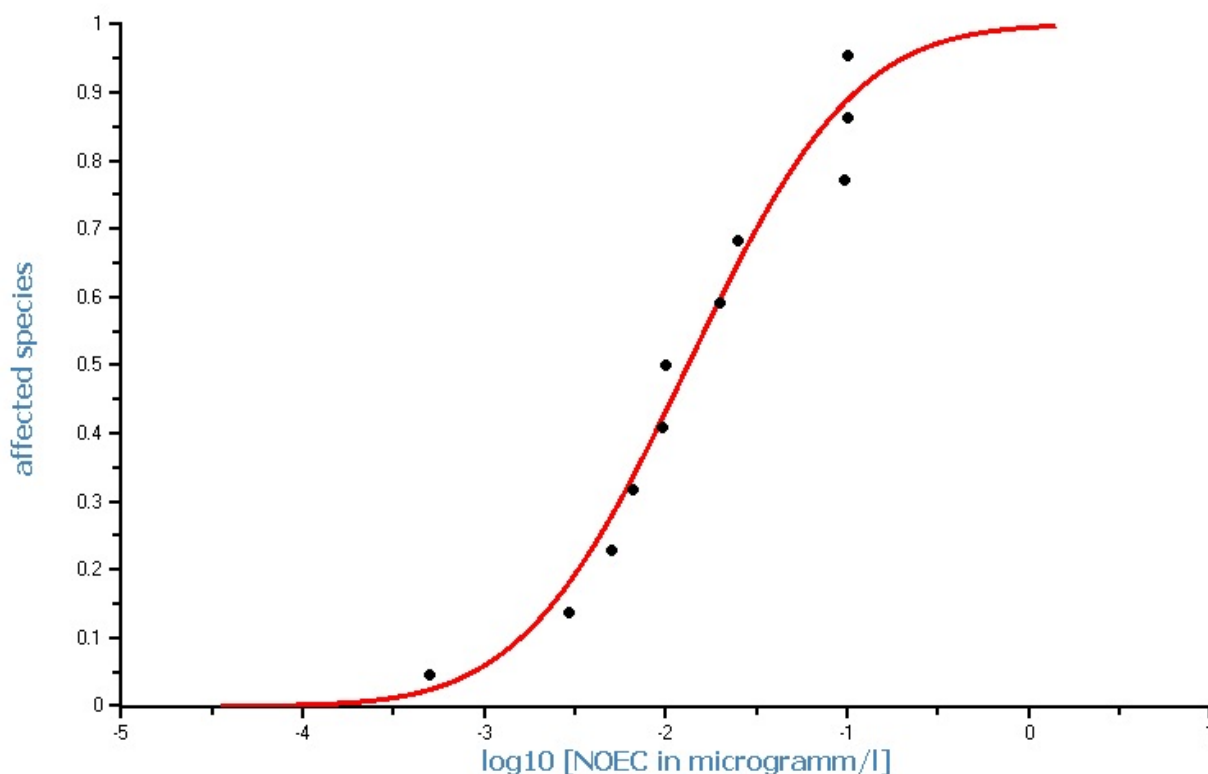
- a crustacean
- an insect
- a family in a phylum other than Arthropoda or Chordata
- a family in any order of insect or any phylum not represented
- algae
- a higher plant

The available chronic toxicity dataset for 17 β -estradiol does not meet the data requirements for using the SSD approach. However, 17 β -estradiol is a naturally occurring hormone and has a specific mode of action with effects on the reproductive physiology of vertebrates. The EU guidance notes that if a chemical is known to have a specific mode of action an SSD can be derived for only those taxa that are expected to be particularly sensitive.

Knowledge of the mode of action of 17 β -estradiol suggests that fish and amphibians are likely to be the most sensitive organisms. This is supported by the available chronic toxicity data which indicates that fish are particularly sensitive to 17 β -estradiol. Two studies were located on amphibians with LOECs in the range of 1000-2740ng/l reported for *Rana pipens* and *Xenopus laevis*. It is therefore proposed that an SSD is derived for β -estradiol based on data for the most sensitive taxonomic groups. It is expected that based on knowledge of the mode of action the chronic fish data the derivation of an SSD based on fish species only should be protective of other less sensitive group.

Reliable chronic NOEC values were available for 11 species of fish. An SSD has therefore been derived based on 11 fish species. For several species a number of different studies have been reported. The EU guidance on the derivation of an SSD indicates that where a number of data points are available for a species a geometric mean should be calculated to propose a single value for a species. This approach is not appropriate for all the available data as the studies are often non-standard and consider a range of endpoints and exposure durations and are therefore not directly comparable. In these cases, the lowest NOEC value is used for a species.

The SSD based on the fish data is shown below. The distribution fit to a log normal distribution.



The HC5 from the above SSD is 0.8 ng/l. An assessment factor in the range of 1-5 should be applied to the HC5 based on the guidance given in the TGD-EQS (E.C., 2011). Based on the available dataset and the knowledge of the mode of action it is considered that an assessment factor of 2 (mode of toxic action is well understood, HC5 has been derived based on data for the most sensitive taxonomic group, a wide range of endpoints and durations including population relevant endpoints such as hatching, fertilisation, changes in sex ratio are included in the dataset) is appropriate for the derivation of the AA-EQS.

This gives a EQS of 0.4 ng/l.

The derivation of the AA-EQS has been reviewed by SCHER (Ref. 8). Both the reliability and the ecological relevance of the endpoints and taxonomic groups have been considered. Overall, the SCHER supports the proposed AA-EQS of 0.4 ng/l.

Derivation of PNEC for estrone

Specie Group	Organism	Effect	Duration	End-Point	Value (µg/L)	KLIMISH Score	Reference
Short Term Data							
Algae	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Growth (OECD 201)	72 h	EC50	>451	1	Ref. 71
Crustacean	<i>Acartia tonsa</i>	Mortality	48 h	NOEC	≥1000	2	Ref. 13
Crustacean	<i>Neomysis integer</i>	Mortality	96 h	LC50	>10000		Ref. 21
Copepoda		Mortality	10 d	LC50	≥100		Ref. 31

	<i>Tisbe battagliai</i>						
Echinoderm	<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	Development	96 h	EC50	6,4.4	2	Ref. 63
Long-term data							
Algae	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Growth (OECD 201)	72 h	NOEC	≥451	2	Ref. 71
Crustacean	<i>Acartia tonsa</i>	Development	5 d	EC10	250	2	Ref. 13
Copepoda	<i>Tisbe battagliai</i>	Sex ratio; Re-production (method #1)	21 d	NOEC	≥100	2	Ref. 31
Fish	<i>Danio rerio</i>	Vitellogenin induction, sex ratio (OECD Draft Test Guideline: A 40-day Juvenile Zebrafish Assay for screening of Endocrine Disrupting Chemicals)	40 d	NOEC	0.036	2	Ref. 25
Fish	<i>Danio rerio</i>	Vitellogenin 1 mRNA; XPA mRNA; XPC mRNA	4 d	NOEC	0.1		Ref. 58
Fish	<i>Danio rerio</i>	Ovarian Somatic Index (OSI)	21 d	EC10	0.195	2	Ref. 83
Fish	<i>Danio rerio</i>	Vitellogenin induction	21 d	EC10	0.139	2	Ref. 83
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induction (adult)	21 d	NOEC	0.048	2	Ref. 64
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induction (adult)	14 d	NOEC	0.0032	3	Ref. 77
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Feminization		NOEC	0.1		Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Imposex, intersex conditions	- d	NOEC	<0.008		Ref. 55
Fish		Hatch	15 d	NOEC	0.005		Ref. 49

	<i>Oryzias latipes</i>						
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Vitellogenin 1 mRNA	90 d	NOEC	0.005		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Time to hatch		NOEC	0.198		Ref. 41
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Number of eggs; number of fertilized eggs, time to hatch	239 d	NOEC	0.484		Ref. 41
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Vitellogenin induction (method #2)	21 d	NOEC	0.01	2	Ref. 60
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Egg production		NOEC	0.098		Ref. 80
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Hatch	4 d	NOEC	0.781		Ref. 80
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Organ weight in relationship to body weight; Sexual development; stage; Vacuolization	21 d	NOEC	0.054		Ref. 20
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Vitellogenin	4 d	NOEC	0.034		Ref. 80
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Vitellogenin	21 d	NOEC	0.054		Ref. 20
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Number of eggs	21 d	NOEC	0.307		Ref. 76
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Plasma vitellogenin	21 d	NOEC	0.00074		Ref. 77
Fish	<i>Salmo trutta</i>	Vitellogenin	10 d	NOEC	0.063		Ref. 21

Method#1: Newly released 24 h old species were exposed to the substance dissolved in sea water. Effects monitored in terms of survival, development and sex ratio after 10 days at 20°C. Adult males and females were then paired and exposures continued to investigate effects on reproductive output after 21 days total exposure.

Method#2: The effects on the plasma vitellogenin level and gonadosomatic index of male fathead minnows (*Pimephales promelas*) was studied in a continuous flow exposure system for 21 days. All fish were acclimated to the test conditions for a period of 24 h before the start of the exposure.

Derivation of PNEC for estriol

Specie Group	Organism	Effect	Duration	End-Point	Value (µg/L)	KLIMISH Score	Reference
Short Term Data							
-	-						
Long-term data							
Fish	<i>Danio rerio</i>	Vitellogenin (method#1)	18 d	NOEC	0.3		Ref. 35
Fish	<i>Danio rerio</i>	Survival (method#1)	40 d	NOEC	21.7		Ref. 35
Fish	<i>Danio rerio</i>	Sex ratio (method#1)	40 d	NOEC	6.7		Ref. 35
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Abnormal(metho#2)	15 d	NOEC	0.4622		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Hatch (method#2)	15 d	NOEC	0.0465 ¹		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Sex ratio (method#2)	30 d	NOEC	4.517		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Vitellogenin 1 mRNA; hatch; Organ weight in relationship to body weight (method#2)	90 d	NOEC	0.0465 ¹		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Estrogen receptor alpha mRNA; Organ weight in relationship to body weight (method#2)	90 d	NOEC	4.517		Ref. 49

[1]It was found that the Vtg gene in male medaka fish can be induced by estriol at environmentally relevant concentration of 5 ng/L. However, it was noted that the Vtg mRNA changes are hardly ever reflected in concomitant changes in functional protein. Therefore, further studies were concluded to be needed to detect more sex hormone pathway gene expressions and functional protein levels to evaluate comprehensively estrogen potency of estriol in fish.

Method#1: A Fish Sexual Development Test (FSDT) (an extension of the existing OECD TG 210, fish early life stage toxicity test).

Method#2: Measurement of the impact of estriol on the embryonic development, sex differentiation, growth, and changes of functional genes related to reproduction of medaka (*O. latipes*) exposed to different concentrations of estriol during embryo-larval-, juvenile- and adult life stages. The corresponding time to hatching, hatchability, gross abnormalities, sex ratio, hepatosomatic index (HSI), gonadosomatic index

(GSI), and changes of Vtg-I and ER α genes in livers of the fish exposed to estriol for 90 days were determined. Embryos less than 4 h post-fertilization were used in the exposure experiments. The embryos were exposed to nominal estriol concentrations of 5, 50, 500 and 5000 ng/L in charcoal-dechlorinated tap water for 15 days. Each exposure level had 3 replicate test concentrations with 30 embryos per replicate. In addition, solvent controls (SC) were included in the experimental design. The embryos in each group were placed in a glass dish and incubated on a 16:8 h light: dark photoperiod cycle at 25 ± 1 °C. Eighty percent of the test solution was renewed every 24 h. Hatchability, time to hatching and gross abnormalities were recorded. Once hatched, the hatched fry were continuously maintained at the same concentrations for the additional 15 days. After the additional 15 days of exposure, the genetic sex ratio was determined. Ten fish including five females and five males were assigned randomly to a 5-L glass aquarium and duplicate aquaria were used at each exposure level. Fish were continuously exposed to nominal estriol concentrations of 5, 50, 500, and 5000 ng/L and the SC was included in the experiment design. The solution was renewed every 24 h. Treated and control fish were exposed for another 60 days. The entire test duration was 90 days.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen (kuvert och kartong).

Särskilda anvisningar för destruktion

Använt plåster ska vikas ihop med den självhäftande sidan inåt och förvaras på ett säkert sätt så att barn inte kommer åt plåstret. Återlämna använt eller ej använt plåster till apotek, helst i originalförpackningen.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depotplåster.

Estradot är ett rektangulärt depotplåster med rundade hörn, som består av ett tryckkänsligt, självhäftande lager innehållande estradiol, med en genomskinlig polymerfilm på ena sidan och en skyddsfilm på den andra.

Förpackningsinformation

Depotplåster 25 mikrog/24 timmar (2,5 cm²)

24 styck påse (fri prissättning), EF

8 styck dospåse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Depotplåster 37,5 mikrog/24 timmar (3,75 cm²)

24 styck påse (fri prissättning), EF

Depotplåster 50 mikrog/24 timmar (5 cm²)

24 styck påse, 320:56, F

8 styck dospåse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Depotplåster 75 mikrog/24 timmar (7,5 cm²)

24 styck påse, 353:68, F

Depotplåster 100 mikrog/24 timmar (10 cm²)

24 styck påse, 391:63, F

