

Estalis[®]

M R F_f

Sandoz AS

Depotplåster 50 mikrogram/250 mikrogram/24 timmar

(Halvgenomskinligt runt plåster där ena sidan har en polymerfilm och andra sidan ett frisättningslager.)

Urin- och könsorgan samt könshormoner.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Estradiol

Noretisteron

ATC-kod:

G03FA01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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

Indikationer

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är indicerat för:

- 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 (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Behandlingen är avsedd för kvinnor med minst 12 månader sedan senaste menstruation. Erfarenheten av behandling av kvinnor över 65 år är begränsad.

Kontraindikationer

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar ska inte användas av kvinnor vid något av följande tillstånd:

- 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 trombofili 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 de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Porfyri

Dosering

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar utgör en kontinuerlig kombinerad hormonsubstitutionsbehandling för transdermal användning.

Vid behandlingsstart och vid fortsatt behandling av postmenopausala symtom ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga tid (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Terapiinsättning

Till kvinnor efter menopaus som inte står på någon östrogen/gestagen-terapi kan behandlingen sättas in närhelst det passar.

Kvinnor som redan står på kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagen-terapi kan övergå till Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar direkt.

Kvinnor som står på cyklisk eller sekventiell östrogen/gestagenbehandling ska avsluta den pågående behandlingscykeln innan behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar påbörjas.

Behandlingen med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar påbörjas lämpligen på den första dagen av en bortfallsblödning eller 7 dagar efter att föregående behandlingscykel avslutats.

Allmänna instruktioner

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är en kontinuerlig behandling (oavbruten, 2 plåster per vecka appliceras).

Ett plåster appliceras på buken var 3:e eller var 4:e dag.

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar lämpar sig mindre bra för kvinnor nära menopaus. Risken för genombrottsblödningar är då högre.

Kvinnan bör upplysas om att oregelbundna blödningar kan förekomma under de första månaderna av behandlingen, men upphör vanligen efter en tid då amenorré inträffat.

Administreringssätt

Försiktighet bör iakttas vid applicering av Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar. Det får aldrig placeras på eller i närheten av bröstet. Det ska placeras på buken på en ren, torr yta som inte är irriterad eller skadad och inte är oljig (dvs. ska inte användas med någon mjukgörande kräm, lotion eller olja). Undvik att applicera vid midjan, då åtsittande kläder kan få plåstret att lossna.

Applikationsställena ska bytas med ett minst en veckas intervall dvs. det bör gå minst en vecka innan samma hudyta används igen.

Efter att kuvertet öppnats, avlägsna den ena halvan av skyddsplasten, utan att röra den självhäftande delen av depotplåstret med fingrarna. Plåstret ska direkt appliceras på huden. Avlägsna den andra halvan av skyddsplasten. Pressa fast depotplåstret ordentligt på huden med handflatan i minst 10 sekunder, särskilt noggrant runt kanterna.

Var försiktig vid bad och andra aktiviteter för att säkerställa att plåstret inte lossnar. Om depotplåstret ramlar av (efter hård fysisk aktivitet, extrem svettning eller friktion från åtsittande kläder), kan samma plåster återfästas på annan yta. Det ursprungliga schemat ska därefter följas, dvs. depotplåstret ska bytas ut på samma dag som tidigare.

När plåstret väl är på plats ska det inte utsättas för solljus under alltför långa perioder.

Skulle patienten ha 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 postmenopausala symtom, genombrottsblödningar och spotting uppträder.

Skulle häftmassa bli kvar efter att depotplåstret tagits bort, bör hudytan försiktigt gnidas med en oljebaserad kräm eller lotion.

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.

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 avsnitt Kontraindikationer Kontraindikationer och 4.4 Varningar och försiktighet.

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 Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar:

- 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

- Otoskleros

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 endometriecancer ökad när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risk för endometriecancer 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.

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.

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 ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), graviditet och

postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbråck i samband med VTE.

- Patienter med kända trombofila 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 noga 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 substitutionsbehandling en 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 trombofila 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).

Kranskärslssjukdom

- 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).

Hypothyreoidism

- Patienter som behöver substitutionsbehandling med tyreoideahormon bör regelbundet kontrolleras avseende tyroidafunktion när de behandlas med HRT för att säkerställa att tyreoideahormonnivåerna ligger kvar inom ett acceptabelt intervall.

Svåra anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

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

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.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

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 iakttas 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, telaprevir 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

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är inte indicerat under graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar ska behandlingen avbrytas omgående.

Kliniska data från ett begränsat antal graviditeter som exponerats för noretisteronacetat, tyder inte på några fosterskadande effekter. Vid doser högre än vad som normalt används i perorala konceptionsmedel och HRT-beredningar har maskulinisering av kvinnliga foster observerats.

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

Amning

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar är inte indicerat under amning.

Trafik

Inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Ungefär en tredjedel av alla kvinnor behandlade med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar kan förvänta sig biverkningar. Vanligast rapporterade biverkan är bröstspänningar och smärta i bröstet (31 %), reaktioner på applikationsstället (20 % vanligen lindrigt erytem), dysmenorré (19 %), oregelbundna blödningar (12,7 %) och huvudvärk (10 %).

Tabell 1:

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem (MedDRA SOC nivå)	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 tillgängli ga data)
Immunsystemet				Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Psykiska störningar		Depression*, nervositet*, affektlabilitet		Libidoförändringar		
Centrala och perifera	Huvudvärk*	Yrsel*, sömnsvårigheter*	Migrän, vertigo	Parestesi		

nervsyst emet						
Blodkärl			Hyperten sion, åderbråc k	Venös emboli		
Magtarm kanalen		Illamåen de, flatulens *, diarré*, dyspepsi *, buksmär ta	Kräkning			
Lever och gallvägar				Gallblåse sjukdom, kolelitias is	Kolestati sk gulsot	
Hud och subkutan vävnad	Reaktion er på applikati onsställe tt	Akne*, utslag, pruritus* , torr hud	Missfärg ning av huden			Alopecei, kontakt- dermatit
Muskulos kele- tala systemet och bindväv		Ryggsmä rta*, extremit etssmärt a *		Myasteni		

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstsmärta*, ömma bröst, dysmenorré *, menstruations-rubbningar *	Bröstförtoring*, menorragi *, vaginal flytning*, oregelbunden vaginal blödning, uterinspasmer, vaginal infektion, endometrie-hyperplasi	Bröstcancer	Myom, cystor på äggledare, cervixpolyper		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Smärta, asteni, perifert ödem*, viktökning*				
Undersökningar			Transaminasökning			

(*) Biverkningar associerade med östrogen och gestagen har funnits vara relativt mindre frekventa med den lägsta styrkan

(**) Rapporterade efter marknadsgodkännande

(†) Reaktioner 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 und	Riskkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år

	er en 5-årsperiod (50-54 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 placebogruppern 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 endometrie cancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder

Risken för endometrie cancer 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 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-använn dare 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)
- Torra ögon
- Förändring i tårfilmens komposition.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

På grund av administreringssättet är det osannolikt att överdosering av estradiol eller noretisteron ska inträffa. Om tecken på överdosering uppkommer ska Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster avlägsnas från huden. Symtom på överdosering vid oral behandling med östrogener är bröstspänningar, illamående, kräkning och/eller metrorragi. Överdoser av gestagener kan leda till nedstämdhet, trötthet, akne och hirsutism.

Farmakodynamik

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

Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller efter ooforektomi.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och endometriecancer om det ges ensamt. Tillägg av noretisteronacetat, ett gestagen, reducerar den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av symtom på östrogenbrist och information om blödningsmönster.

Lindring av menopausala symtom uppnåddes under behandlingens första veckor.

Amenorré rapporterades hos 38% av kvinnorna under behandlingsmånaderna 10-12. Oregelbunden blödning och/eller stänklödning förekom hos 77% av kvinnorna under de första tre månaderna och av 62% under behandlingsmånaderna 10-12.

- Osteoporosprofylax

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.

Efter två års behandling med Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar hade BMD i ländryggen ökat med 5,53 %±0,63 % (medelvärde±SD). 95,0 % av kvinnorna behöll eller ökade sin BMD i ländryggen under behandlingen.

Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar hade också effekter på BMD i höften. Ökningen efter två år var 3,07 %±0,64 % (medelvärde±SD) i lårbenshalsen och 3,12 %±0,46 % (medelvärde±SD) i hela höften.

Farmakokinetik

Absorption

Transdermalt administrerat estradiol undgår den första passage-effekt som ses med oralt administrerade östrogenprodukter.

Estradiol: Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster ger serumnivåer av estradiol och östron/estradiolkvoter inom det område som normalt ses hos premenopausala kvinnor i tidig (estradiol >40 pg/ml) till intermediär follikelfas. Dessa karaktäristika upprätthålls under en hel användningsperiod, 84-96 timmar. Upprepad applicering av plåstret resulterade i maximal serumkoncentration av estradiol (C_{max}) vid steady state på 71 pg/ml och genomsnittlig serumkoncentration av estradiol (C_{avg}) på 52 pg/ml. Mot slutet av doseringsintervallet var medelkoncentrationen av estradiol i serum (dal-koncentration) 46 pg/ml.

Noretisteronacetat: Upprepad applicering av plåstret resulterade i maximal serumkoncentration av noretisteron ($C_{\max}$) vid steady state på 1060 pg/ml och genomsnittlig serumkoncentration av noretisteron (C_{avg}) på 832 pg/ml. Mot slutet av doseringsintervallet var medelkoncentrationen av noretisteron i serum (dal-koncentration) 681 pg/ml.

Metabolism och eliminering

Estradiol: Estradiol har en kort eliminationshalveringstid på ca 2-3 timmar varför serumnivåerna snabbt avklingar när plåstret avlägsnats. Efter att plåstret tagits bort återgår serumkoncentrationerna av estradiol till obehandlade postmenopausala nivåer (<20 pg/ml) inom 4 till 8 timmar.

Noretisteron: Eliminationshalveringstiden för noretisteron har rapporterats vara 6-8 timmar. Efter att plåstret avlägsnats minskar serumkoncentrationen av noretisteron snabbt och är mindre än 50 pg/ml inom 48 timmar.

Minimala fluktuationer i serumkoncentrationer av estradiol och noretisteron visar att utsöndringen är konstant över hela doseringsintervallet.

Ingen ackumulering av estradiol eller noretisteron sker efter upprepad applicering.

Prekliniska uppgifter

Toxicitetsprofilerna för estradiol och noretisteron är väl kända. Långvarig kontinuerlig tillförsel av naturliga och syntetiska östrogener i vissa djurarter ökar frekvensen av karcinom i bröstet, livmoder, livmoderhals, vagina, testiklar och lever. Långvarig

kontinuerlig tillförsel av noretisteron i vissa djurarter ökar frekvensen av tumörer i hypofys och äggstockar hos kvinnor och i lever och bröst hos män.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje Estalis 50 µg/250 µg/24 timmar depotplåster innehåller estradiolhemihydrat motsvarande 0,51 mg estradiol och 4,80 mg noretisteronacetat i ett 16 cm² plåster och frisätter 50 mikrogram estradiol och 250 mikrogram noretisteronacetat per 24 timmar.

Förteckning över hjälpämnen

Häftmassa:

Silikonhäftmassa

Akrylhäftmassa

Povidon

Oljesyra

Dipropylenglykol

Plåsterfilmen består av polyesterlaminat. Skyddsfilmen är en polyesterfilm belagd med fluorpolymer.

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

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

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

Bioaccumulation: 17 β -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 17 β -estradiol nor its two main metabolites are considered to be PBT/vPvB substances.

Detailed background information

2. The active pharmaceutical ingredients (API)

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

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

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

Chemical name **17 β -estradiol (E2)**

CAS no. 50-28-2

Molecular formula C₁₈H₂₄O₂

Molecular weight 272.38 g/mol

Chemical name **Estrone (E1)**

CAS no. 53-16-7

Molecular formula C₁₈H₂₂O₂

Molecular weight 270.37 g/mol

Chemical name **Estriol (E3)**

CAS no. 50-27-1

Molecular formula C₁₈H₂₄O₃

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:

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

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

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 $\mu\text{g/l}$ for estriol (Ref. 49; not-a guideline study; test species *Oryzias latipes*, duration of study 90 days, temperature: 25 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$, 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 17 β -estradiol: 0.0004 $\mu\text{g/L}$
- PNEC for estrone: 0.0005 $\mu\text{g/L}$
- PNEC for estriol: 0.0047 $\mu\text{g/L}$

3.3 Calculation of the risk quotient (PEC/PNEC)

The following risk quotient PEC/PNEC can be calculated:

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

Based on the calculated PEC/PNEC ratios and information about degradation, bioaccumulation and eco-toxicity of 17 β -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 17 β -estradiol

Activated sludge test according to OECD guideline no. 302A has shown that 17 β -estradiol is inherently biodegradable under aerobic conditions in activated sludge (Ref. 30). 17 β -estradiol is thus slowly degraded in the environment. In a 100 days simulation study of 17 β -estradiol (OECD Test Method no. 308), an aerobic mineralisation (marine) of $61 \pm 1\%$ respectively $62 \pm 3\%$ mineralisation (freshwater) was found (Ref. 86). Thus, 17 β -estradiol is found to be biodegradable in both marine and freshwater. In addition, an activated sludge tests (OECD 302, Ref. 2) show that 17 β -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>Carrasius auratus</i>)	No standard followed. 200 juvenile caged fish were exposed to wastewater outlet at the secondary sedimentation tank	Ref. 53

				(for up to 141 days). Concentrations in wastewater and fish were measured.	
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	Ref. 47

				concentration in the plasma was measured. The estimated BCF was 174 in males based on the relationship between waterborne and plasma 17 β -estradiol concentrations in surviving fish from all treatments.	
17 β -estradiol (E2)	BCF	6.5	Larvae and juvenile flounder	Method: no standard followed. The estradiol	Ref. 69

				uptake (through 48 hours) and depuration (through 48 hours) was studied both for larvae and juvenile flounders. Five test concentrat ions (between 4nM and 1000 nM) and a control was applied in the uptake study. No BCF could be establishe d for females	
	log Klip,w				Ref. 87

17 β -estradiol (E2)		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	
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>Carrasius auratus</i>)	No standard followed. 200 juvenile caged fish were exposed to wastewater outlet at the	Ref. 53

				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 D. magna. 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	Ref. 38

				time point. The experiment was repeated at a lower concentration of E1 (40mg/L) and uptake in the D. magna and concentration of E1 in the water was determined after 4 h. All bioconcentration experiments were carried out in triplicate.	
	log Klip,w	Varied between 2.45	Three types of synthetic	Method: no standard	Ref. 87

		(vesicle including cholesterol) -3.92 (vesicle including unsaturated acyl chains).	membrane liposomes were tested.	followed. The partitioning between water and the synthetic membrane liposomes were measured by equilibrium dialysis	
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	Ref. 87

				equilibrium dialysis	
--	--	--	--	---------------------------------	--

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. IQVIA/LIF (2021): kg consumption 2020.

Data references

12. Adler P., Th. Steger-Hartmann, W. Kalbfuß (2001): Vorkommen natürlicher und synthetischer östrogenen 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. Billingham 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., 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 newmarine 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 fluviatilis*) 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 17beta-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-alpha- and 17-beta-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-beta-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 $\mu\text{g/L}$ 2 hrs	Inhibition of nitrification rate	> 918 $\mu\text{g/L}$	Ref. 26
Estrone	ISO 9509	62,5–1.000 $\mu\text{g/L}$ 2 hrs	Inhibition of nitrification rate	> 172 $\mu\text{g/L}$	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:	Nominal concentrations 0.36 $\mu\text{g/L}$	61 $\pm$ 1% mineralisation (marine)	Ref. 86

Substance	Method	Concentration & Exposure time	Result	Reference
	"Aerobic transformation of 17 β -estradiol in aquatic sediment systems"	and 1.1 μ g/L of unlabelled and 14C-labelled E2, respectively 100 days	62 $\pm$ 3% mineralisation (freshwater)	
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 ^{14}C -concentration decreased by 70% of the initial added ^{14}C 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 $2.2 \pm 0.2 \text{ L} \cdot \text{day}^{-1} \cdot \text{gSS}^{-1}$ for the total test substance concentrations $> 2.5 \mu\text{g E2/L}$
- During the test period from 3-48 hours, a 1. order rate constant was estimated at $0.031 \pm 0.003 \text{ L} \cdot \text{day}^{-1} \cdot \text{gSS}^{-1}$ for the total test substance concentrations $< 2.5 \mu\text{g E2/L}$

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
				Ref. 28

Method	Concentration & Exposure time	Effect parameter	NOEC	Reference
OECD Draft Test Guideline 220: "Enchytraeid 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	

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.

		Effect					
--	--	---------------	--	--	--	--	--

Species Group	Organism		Duration	Endpoint	Value (µg/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>Desmo desmus subspic atus</i>						
Algae	<i>Pseudo kirchne riella subcapi tata</i>	Growth (OECD 201, GLP)	72 h	NOEC	>523	2	Ref. 85
Arthrop oda	<i>Balanus amphrit e</i>	larval coloniz ation	2 d	NOEC	=0.1	2	Ref. 14
Inverte brate	<i>Acartia tonsa</i>	develop ment	5 d	EC10	370	2	Ref. 13
Inverte brate	<i>Acartia tonsa</i>	develop ment	5 d	EC50	720	2	Ref. 13
Inverte brate	<i>Acartia tonsa</i>	Reprod uction GLP, Not a guidelin e study;	21 d	NOEC	>368	2	Ref. 16
Inverte brate	<i>Cerioda phnia dubia</i>	reprodu ction	7 d	NOEC	=10000	2	Ref. 75
Copepo da	<i>Nitocra spinipe s</i>	reprodu ction	18 d	NOEC	≥160	2	Ref. 17
Copepo da		reprodu ction	21 d	NOEC	≥100	2	Ref. 37

	<i>Tisbe battagliai</i>						
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	21 d	NOEC	0.005	2	Ref. 18

		y, second ary sexual charact eristics					
Fish	<i>Danio rerio</i>	reprodu ction	200 d	NOEC	≤0.005	2	Ref. 56
Fish	<i>Danio rerio</i>	Egg number in the clutch and hatchin g	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>	reprodu ctive success	84 d	LOEC	0.02	2	Ref. 31
Fish	<i>Gambusia holbrooki</i>	reprodu ctive success	84 d	NOEC	0.1	2	Ref. 31
Fish			14 d	LOEC	0.3	2	Ref. 61

	<i>Melanot aenia fluviatili s</i>	egg product ion					
Fish	<i>Melanot aenia fluviatili s</i>	egg product ion	14 d	NOEC	0.1	2	Ref. 61
Fish	<i>Oncorh ynchus mykiss</i>	Sperm volume, sperm density and fertiliza tion success	35-50 d	LOEC	0.001	2	Ref. 48
Fish	<i>Oncorh ynchus mykiss</i>	Sperm volume, sperm density and fertiliza tion success	35-50 d	NOEC	0.0005	2	Ref. 48
Fish	<i>Oryzias javanic us</i>	Fertility of the eggs	187 d	LOEC	0.016	2	Ref. 40
Fish	<i>Oryzias javanic us</i>	Fertility of the eggs	187 d	NOEC	0.0095	2	Ref. 40
Fish			90 d	LOEC	0.1	2	Ref. 55

	<i>Oryzias latipes</i>	Gender shift (testis-ova)					
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	<i>Oryzias latipes</i>	number of eggs	14 d	NOEC	0.272	2	Ref. 73
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			91 d	LOEC	0.0279	1	Ref. 65

	<i>Pimephales promelas</i>	Feminization and weight gain					
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			240 d	NOEC	0.097	2	Ref. 62

	<i>Pomatoschistus minutus</i>	reproduction					
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 17β -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 17β -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

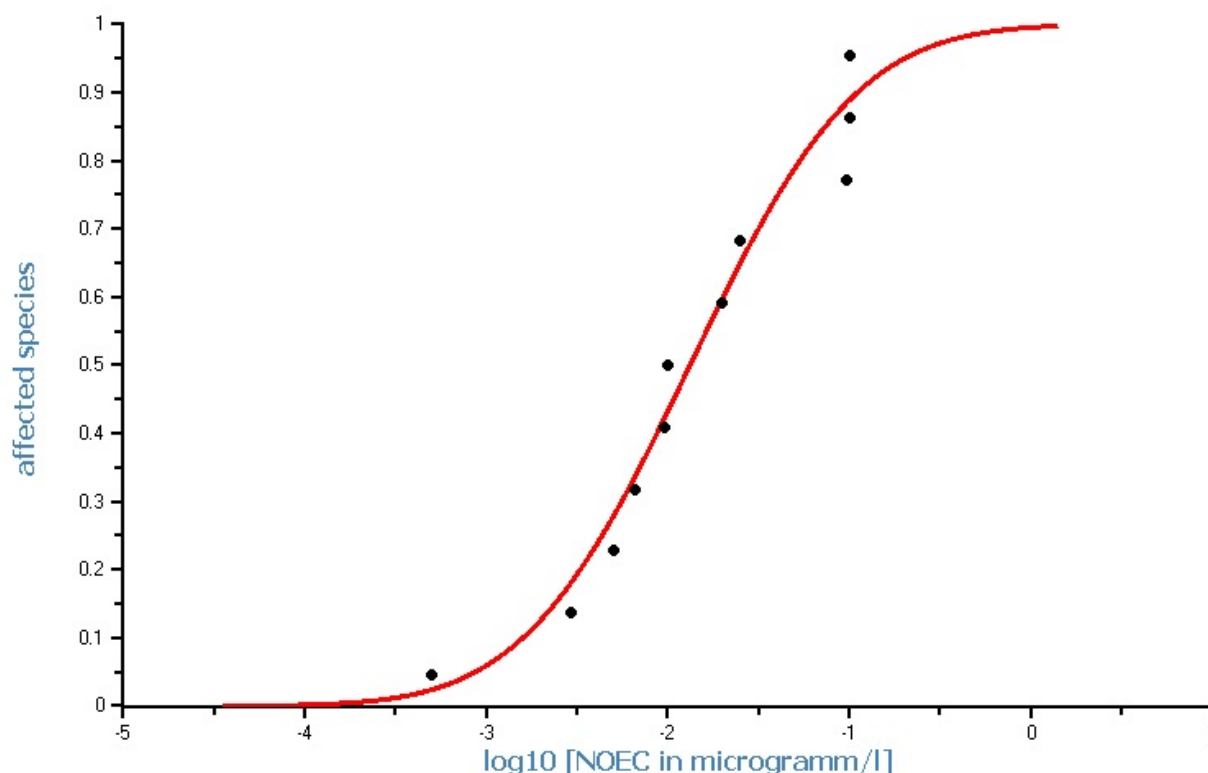
The available chronic toxicity dataset for 17 β -estradiol does not meet the data requirements for using the SSD approach. However, 17 β -estradiol is a naturally occurring hormone and has a specific mode of action with effects on the reproductive physiology of vertebrates. The EU guidance notes that 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	<i>Tisbe battagliai</i>	Mortality	10 d	LC50	≥100		Ref. 31
Echinoderm	<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	Development	96 h	EC50	6,4.4	2	Ref. 63
Long-term data							

Algae	<i>Pseudo kirchne riella 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 Endocri	40 d	NOEC	0.036	2	Ref. 25

		ne Disrupti ng Chemic als)					
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,	- d	NOEC	<0.008		Ref. 55

		intersex conditio ns					
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Hatch	15 d	NOEC	0.005		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Vitellog enin 1 mRNA	90 d	NOEC	0.005		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias javanic us</i>	Time to hatch		NOEC	0.198		Ref. 41
Fish	<i>Oryzias javanic us</i>	Number of eggs; number of fertilize d eggs, time to hatch	239 d	NOEC	0.484		Ref. 41
Fish	<i>Pimeph ales promel as</i>	Vitellog enin inductio n (metho d #2)	21 d	NOEC	0.01	2	Ref. 60
Fish	<i>Pimeph ales promel as</i>	Egg product ion		NOEC	0.098		Ref. 80
Fish		Hatch	4 d	NOEC	0.781		Ref. 80

	<i>Pimephales promelas</i>						
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</i>		21 d	NOEC	0.00074		Ref. 77

	<i>promelas</i>	Plasma vitellogenin					
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			40 d	NOEC	21.7		Ref. 35

	<i>Danio rerio</i>	Survival (method#1)					
Fish	<i>Danio rerio</i>	Sex ratio (method#1)	40 d	NOEC	6.7		Ref. 35
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Abnormal (method#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			90 d	NOEC	4.517		Ref. 49

	<i>Oryzias latipes</i>	Estrogen receptor alpha mRNA; Organ weight in relationship to body weight (method#2)					
--	------------------------	--	--	--	--	--	--

[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.

Miljöinformationen för noretisteron är framtagen av företaget Novo Nordisk för Activelle®, Eviana, Kliogest®, Novofem®, Trisekvens®

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av noretisteron kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Noretisteron är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Noretisteron har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental risk assessment of norethisterone acetate (NETA) in pharmaceutical products marketed in Sweden in 2021

This document includes environmental risk assessment of norethisterone acetate (NETA) in pharmaceutical products marketed in Sweden in 2021. The risk assessment is performed in accordance with the FASS.se guidelines on environmental classification of pharmaceuticals (ref. 1).

1. Norethisterone acetate (NETA)

Environmental risk: A valid risk quotient (PEC/PNEC) for NETA cannot be calculated due to lack of eco-toxicity data. NETA is very toxic to green algae (*Desmodesmus subspicatus*).

Degradation: NETA is potentially persistent in the environment.

Bioaccumulation: NETA has low potential for bioaccumulation.

PBT/vPvB assessment: NETA does not meet the criteria for classification as a PBT or vPvB substance.

Since the PEC/PNEC cannot be calculated due to lack of eco-toxicity data the following environmental risk phrase should be applied to pharmaceutical products containing NETA according to the criteria in ref. 1:

"Risk of environmental impact of norethisterone acetate (NETA) cannot be excluded due to lack of eco-toxicity data".

1.1. The active pharmaceutical ingredient

Norethisterone acetate (NETA), also known as norethindrone acetate, is a steroidal progestin that is used as a hormonal contraceptive. It is an acetate ester of norethisterone which belongs to the class of steroid hormones.

Chemical name Norethisterone Acetate (NETA)

CAS no. 51-98-9

Molecular formula $C_{22}H_{28}O_3$

Molecular weight 340.46 g/mol

Water solubility 4.4 mg/L at 20°C

2. Environmental Risk Assessment (ERA)

2.1. Predicted Environmental Concentration (PEC)

According to ref. 1, PEC (Predicted Environmental Concentration) in surface water is calculated according to the following formula:

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

$$PEC_{\text{Surface water}} = 0.00242 \mu\text{g/L}$$

where:

- A = 16.16 kg (total amount of API, including norethisterone (1.09250 kg) and norethisterone acetate (15.06532 kg), sold in Sweden in year 2019, data from IQVIA and provided by LIF, Ref. 7). Reduction of A may be justified based on metabolism data.
- R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation). R = 0 if no data is available.

- P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$
- V (L/day) = volume of wastewater per capital and day = 200 (ECHA default) (Ref. 9)
- D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 9)

Due to lack of data, the calculation of PEC of NETA in surface water is based on the following assumptions:

- no metabolism in the body
- no removal in wastewater treatment plants.

2.2. Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus) (Ref. 4):

Acute toxicity

EC_{50} (growth inhibition) = 0.4 mg/L biomass; 0.6 mg/L growth rate (OECD 201)

Chronic toxicity

No data available.

Since $EC_{50} < 1$ mg/L, NETA is considered to be very toxic to the green alga *Desmodesmus subspicatus*.

Crustacean (Daphnia Magna) (Ref. 2 and 3):

Acute toxicity

EC_{50} 48h (immobilisation) = 4.4 - 4.6 mg/L (OECD 202)

Chronic toxicity

No data available.

Since $1 \text{ mg/L} < EC_{50} \leq 100 \text{ mg/L}$, NETA is considered to be moderate acute toxic to crustaceans.

Fish:

Acute toxicity:

No data available.

Chronic toxicity

No data available.

Bacteria (Pseudomonas putida) (Ref. 5):

Acute toxicity:

EC_{50} (growth inhibition) = no inhibition at saturated concentration (ca. 7.8 mg/L) (Schering method no. TX.ME.572.3 and DIN 38412 L8, March 1991)

Chronic toxicity

No data available.

According to ref. 1, calculation of PNEC (Predicted No Effect Concentration) in surface water should be based on eco-toxicological data for three trophic levels. However, it has only been possible to present eco-toxicological data for two trophic levels i.e. green algae and daphnia. Furthermore, it is not known if these organisms are the most sensitive to NETA.

Consequently, it is not possible to calculate a valid PNEC according to the requirement in ref. 1 on basis of the available eco-toxicological data.

2.3. Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient (PEC/PNEC) cannot be calculated for the reason stated in section 2.2.

3. Degradation

3.1. Biotic degradation

Ready biodegradability:

Test results in <10 % degradation in 28 days under “modified Sturm test” (OECD 301b) (ref. 6 and 7).

Inherent degradability:

No data available.

Simulation studies:

No data available.

3.2. Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data available.

Photolysis:

No data available.

Since less than 10 % was degraded in the biodegradation test, NETA is thus not readily biodegradable. It cannot be excluded that NETA is potentially persistent in the aquatic environment according to ref. 1.

4. Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

No data available.

Partitioning coefficient:

The octanol/water coefficient for NETA has been determined to $\text{LogP}_{ow} = 3.7$ (ref. 8).

Since $\text{LogP}_{ow} < 4$ it indicates that NETA has low potential for bioaccumulation according to ref. 1.

5. Excretion

No data available.

6. PBT and vPvB assessment

Considering all three PBT aspects stated in EU REACH criteria, NETA does not meet the criteria as a PBT or vPvB substance (Ref. 9).

7. References

1. Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se – Guidance for pharmaceutical companies 2012.
2. Research report from Schering, no. X211: Acute immobilization test of norethisterone with *Daphnia magna*, 02 May 1997.
3. Research report from Schering, no. X224 - draft: Acute immobilization test of norethisterone acetate (ZK 5422) with *Daphnia magna*, 23 June 1997.
4. Research report from Schering, no. A08345: Growth inhibition test of norethisterone acetate (ZK 5422) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*, 20 January 2004.
5. Research report from Schering, no. X126: Growth inhibition test of norethisterone on the bacterium *Pseudomonas putida*, 12. aug. 1996

6. Research report from Schering, no. X128: Study on the biodegradability of norethisterone in the CO₂-evolution test (modified Sturm-test), 12 Aug. 1996
7. Research report from Schering, no. X308 – Draft: Study on the biodegradability of norethisterone acetate in the CO₂-evolution test (modified Sturm test), 17 May 1999.
8. Report from Schering, LJ03.
9. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

30 månader;

24 månader vid förvaring i kylskåp (2 °C - 8 °C) plus 6 månader vid förvaring vid högst 25 °C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Efter utlämning till kund: Förvaras vid högst 25 °C i högst 6 månader.

Plåstren ska förvaras i originalförpackningen (förseglat foliekuvert).

Plåstret ska användas omedelbart efter att kuvertet öppnats.

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.

Halvgenomskinligt runt plåster där ena sidan har en polymerfilm och andra sidan ett frisättningslager. Individuellt förpackade i värmeförseglade kuvert.

Förpackningsinformation

Depotplåster 50 mikrogram/250 mikrogram/24 timmar

Halvgenomskinligt runt plåster där ena sidan har en polymerfilm och andra sidan ett frisättningslager.

24 styck påse, 431:82, F

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