

Femoston

M R EF

Viatriis

Filmdragerad tablett 1 mg + 1 mg/10 mg
(Filmdragerad tablett. Runda, bikonvexa tabletter märkta 379 på ena sidan (7 mm). Vita 1 mg tabletter och gråa 1 mg/10 mg tabletter.)

Gestagener i kombination med estrogener, sekvenspreparat.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Dydrogesteron

Estradiol

ATC-kod:

G03FB08

Läkemedel från Viatriis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-10.

Indikationer

Hormonell substitutionsbehandling (HRT) av östrogenbristsymtom till kvinnor efter menopaus med mer än 6 månader sedan senaste menstruation.

Förebyggande av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för framtida frakturer, om de inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos. (Se även Varningar och försiktighet)

Begränsad erfarenhet föreligger av behandling av kvinnor över 65 år.

Kontraindikationer

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör (t ex endometriecancer)
- Odiagnostiserad genital blödning
- Obehandlad endometriehyperplasi
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli)
- Kända trombofili sjukdomar (t.ex. protein C, protein S eller antitrombinbrist, se Varningar och försiktighet)
- Aktiv eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (t ex angina, hjärtinfarkt)
- Akut leversjukdom eller tidigare leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena ej normaliserats
- Porfyri
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Dosering

Femoston är ett preparat för kontinuerlig sekventiell HRT för oral användning.

Östrogenet ges kontinuerligt. Progestogenet ges sekventiellt under de sista 14 dagarna i varje 28-dagars cykel.

Behandlingen börjar med en vit tablett dagligen under de första 14 dagarna, följt av en grå tablett dagligen under de följande 14 dagarna som anges på 28-dagars kalenderförpackningen. Femoston ska tas kontinuerligt utan avbrott mellan förpackningar.

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

Generellt ska sekventiell kombinerad behandling påbörjas med Femoston 1 mg + 1 mg/10 mg.

Beroende på det kliniska svaret kan dosen justeras därefter.

Patienter som byter från ett kontinuerligt sekvenspreparat eller cykliskt preparat ska påbörja behandling med Femoston efter att den föregående 28-dagars behandlingscykeln har avslutats.

Patienter som byter från en annan kontinuerlig, kombinerad behandling kan påbörja behandlingen när som helst.

En glömd dos ska tas så snart det upptäcks. Om mer än 12 timmar har förflutit sedan den senaste dosen skulle ha tagits ska den glömda dosen hoppas över och nästa dos tas vid ordinarie tidpunkt. Att glömma en dos kan öka risken för genombrottsblödning eller stänklödning.

Femoston kan tas oberoende av intag av mat.

Pediatrisk population:

Det finns ingen relevant indikation för Femoston för en pediatrisk population.

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. HRT ska endast fortsätta så länge nyttan överväger risken.

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

Medicinsk undersökning/uppföljning av behandling

Innan HRT inleds eller återupptas ska en noggrann anamnes tas, inklusive uppgifter om ärftliga sjukdomar. En allmän medicinsk och gynekologisk undersökning, som också inkluderar undersökning av bröstet, ska göras med hänsyn tagen till patientens egen sjukhistoria och till kontraindikationer och varningar. Under behandlingen 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 barnmorska (se avsnittet "Bröstcancer" nedan). Kontroller, inklusive regelbunden undersökning av bröstet, t.ex. 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 noggrant. Hänsyn ska tas till att dessa tillstånd kan återkomma eller förvärras vid behandling med Femoston, detta gäller speciellt:

- 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
- Tidigare endometriehyperplasi (se nedan)
- Epilepsi
- Astma
- Otoskleros
- Meningiom

Skäl till att omedelbart avbryta behandlingen

Behandlingen bör avbrytas vid uppträdande av kontraindikationer samt i följande situationer:

- Gulsot eller försämrad leverfunktion
- Signifikant ökning av blodtrycket
- Debut av migränliknande huvudvärk

- Graviditet

Endometriehyperplasi och carcinom

- För kvinnor med intakt livmoder är det en förhöjd risk för endometriehyperplasi och carcinom när enbart östrogen ges under lång tid. Den rapporterade ökningen av risken för endometrie cancer hos kvinnor behandlade med enbart östrogen varierar mellan en fördubblad till 12 gånger större risk i jämförelse med icke-behandlade, beroende på behandlingens längd och östrogendos (se avsnitt Biverkningar). Efter avslutad behandling kan risken förbli förhöjd i minst 10 år.
- Tillägg av ett progestogen cykliskt under minst 12 dagar per månad/28 dagars behandlingscykel eller kontinuerlig behandling med kombinerat östrogen-progestogen hos icke-hysterektomerade kvinnor minskar den ökade risken associerad med HRT-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-progestogen eller med enbart östrogen. Risken är beroende av behandlingstidens längd.

Behandling med kombination av östrogen-progestogen:

- 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 behandlats med östrogen-progestogen 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 behandlades med enbart östrogen. Observationsstudier har mestadels rapporterat en liten ökad risk för bröstcancer som är lägre än risken som hittats för östrogen-progestogen-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-progestogen, ökar densiteten i mammografibilder. Detta kan försvåra möjligheten att radiologiskt upptäcka bröstcancer.

Äggstockscancer

Äggstockscancer är mycket mer sällsynt än bröstcancer. Enligt epidemiologiska belägg från en stor metaanalys finns det en något

förhöjd risk hos kvinnor som tar HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestogen, som blir tydlig inom 5 års användning och minskar med tiden efter avbruten behandling. Enligt andra studier, såsom WHI-studien (Women's Health Initiative), kan användningen av kombinerade HRT-preparat vara förknippad med en liknande eller något lägre risk (se avsnitt Biverkningar).

Venös tromboembolism

- HRT är associerat med en 1,3 - 3 gånger större risk av 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).
- 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).
- Allmänt erkända riskfaktorer för VTE inkluderar användning av östrogener, högre ålder, stora kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering, fetma (Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m²), graviditet/postpartum-perioden, systemisk lupus erythematosus (SLE) och cancer. Det råder ingen konsensus om den möjliga rollen för åderbråck i samband med VTE.
- 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 HRT 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 'hög svårighetsgrad' (t.ex. defekter för antitrombin, protein S eller protein C, eller en kombination av defekter) så är HRT kontraindicerat.
- Balansen mellan risk och nytta bör noga övervägas inför HRT till kvinnor som redan behandlas med antikoagulantia.
- Om VTE utvecklas efter behandlingen påbörjats, bör preparatet sättas ut. Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare vid potentiella tromboemboliska symtom (t.ex. vid smärtsam svullnad av ett ben, plötslig bröstsmärta, dyspné).

Kranskärslssjukdom (CAD)

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

Kombinerad östrogen-progestogenbehandling:

Den relativa risken för kranskärslssjukdom är något ökad under behandling med kombinerat östrogen-progestogen HRT. Eftersom

baslinjen för absolut risk för kranskärslssjukdom är starkt kopplat till ålder, är antalet extra fall av kranskärslssjukdom på grund av användning av östrogen-progestogen, 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 hysterektomerade kvinnor som behandlats med enbart östrogen.

Ischemisk stroke

Behandling med kombinerad östrogen-progestogen 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).

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.

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 östrogen eller HRT eftersom sällsynta fall av starkt förhöjda triglyceridnivåer i plasma, som kan leda till pankreatit, har rapporterats vid östrogenbehandling till kvinnor med detta tillstånd.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt och förvärvat angioödem.
- Östrogener ökar mängden av tyreoidabindande globulin (TBG), vilket medför ökade nivåer av cirkulerande tyreoidahormon, mätt såsom proteinbundet jod (PBI), T4-nivåer (mätt med kolonn eller med radioimmunoassay, RIA) eller 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 bindarproteiner 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 (angiotensin/reninsubstrat, 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 HRT eller enbart östrogen HRT efter 65 års ålder.
- Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Denna östrogen-progestogen kombinationsbehandling är inte ett preventivmedel.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Effektiviteten av östrogen och progestogen kan försämrats:

- Metabolismen av östrogener och progestogener kan öka vid samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera enzym som metaboliserar läkemedel, speciellt P450-enzym, såsom antikonvulsiva medel (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) och medel mot infektioner (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).
- Trots att ritonavir och nelfinavir är kända starka hämmare har dessa substanser, när de ges tillsammans med steroidhormoner, inducerande egenskaper.
- Naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också inducera metabolismen av östrogener och progestogener.

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

Effekt av HRT med östrogener på andra läkemedel

Hormonpreventivmedel som innehåller östrogener har visat sig minska plasmakoncentrationerna av lamotrigin avsevärt vid samtidig administrering på grund av induktion av lamotriginglukuronidering. Detta kan minska anfallskontrollen. Även om den potentiella interaktionen mellan hormonersättningsterapi och lamotrigin inte har studerats, förväntas en liknande interaktion existera vilket kan leda till minskad anfallskontroll bland kvinnor som tar båda läkemedlen samtidigt.

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

Graviditet

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

Det finns inga adekvata data från användning av estradiol/dydrogesteron i gravida kvinnor. De flesta epidemiologiska studierna har till dags dato inte visat några negativa effekter eller skador på foster när gravida kvinnor av misstag behandlats med kombinationer av östrogen och progestogen.

Amning

Femoston är inte indicerat under amning.

Fertilitet

Femoston är inte indicerat för fertila kvinnor.

Trafik

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

Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlas med estradiol/dydrogesteron i kliniska prövningar är huvudvärk, magsmärta, bröstsmärta/ömhet och ryggsmärta.

Följande biverkningar har observerats under kliniska prövningar (n=4929) med en frekvens som framgår nedan. *Biverkningar från spontana rapporter som inte observerats i kliniska prövningar har tillskrivits frekvensen "sällsynt":

MedDRA-klas sificering av organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000
Infektioner och infestationer		Vaginal candidainfektion	Cystit-liknande symtom	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade			Ökning i storlek av leiomyom	
Blodet och lymfsystemet				Hemolytisk anemi*
Immunsystemet			Överkänslighet	
Psykiska störningar		Depression, nervositet	Libido-förändringar	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän, yrsel		Meningiom*
Ögon				Ökad buktning av kornea*, intolerans mot kontaktlinser *
Hjärtat				Hjärtinfarkt

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000
Blodkärl			Ventrombos, hypertoni, perifer kärlsjukdom, åderbråck	Stroke*
Magtarmkanalen	Buksmärta	Illamående, kräkning, spändhet i buken (inklusive flatulens)	Dyspepsi	
Lever och gallvägar			Onormal leverfunktion, ibland med gulsot, asteni eller obehag, buksmärta, gallblåsesjukdom	
Hud och subkutan vävnad		Allergiska hudreaktioner (t.ex. utslag, urtikaria, pruritus)		Angioödem, vaskulär purpura, erytema nodosum*, kloasma

MedDRA-klas sificering av organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000
				eller melasma, vilket kan kvarstå efter avslutad behandling*
Muskuloskel etala systemet och bindväv	Ryggsmärta			Benkramper *
Reproduktio ns-organ och bröstkörtel	Smärta/ömh et i bröstet	Menstruation s-rubbningar (inklusive postmenopa usala stänklödnin gar, metrorr agi, menorra gi, oligo- eller amenor ré, oregelbunde n menstruatio n, dysmenor ré),	Bröstförstori ng, premenstrue llt syndrom	

MedDRA-klas sificering av organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$
		bäckensmärt a, vaginala flytningar		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngs-stället		Asteniska tillstånd (ast eni, trötthet, sjukdomskän sla), perifera ödem		
Undersöknin gar		Viktökning	Viktminsknin g	

Risken för bröstcancer

- En upp till dubblerad risk för att få diagnosen bröstcancer har rapporterats för kvinnor som fått kombinerad behandling med östrogen och progestogen 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 progestogen.
- Risken är beroende av behandlingstidens längd (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Beräkning av absolut risk baserad på resultaten från den största randomiserade placebokontrollerade studien (WHI-studien) och den största metaanalysen av prospektiva epidemiologiska studier presenteras nedan:

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

Ålder vid HRT-start (år)	Incidens per 1 000 kvinnor som aldrig använt HRT under en 5-årsperiod (50-54 år)*	Riskkvot	Antal extra fall per 1 000 kvinnor som använt HRT efter 5 år
		HRT med enbart östrogen	
50	13,3	1,2	2,7
		Kombinerad östrogen-progestogen	
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	Riskkvot	Ytterligare fall per 1 000 HRT-användare efter 10 år
--------------------------	--	----------	--

	10-årsperiod (50-59 år)*		
		HRT med enbart östrogen	
50	26,6	1,3	7,1
		Kombination östrogen-progesteron	
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 per 1000 kvinnor i placebogruppern efter 5 år	Risk och 95 % KI	Extra fall per 1000 kvinnor som använt HRT under en 5-årsperiod (95 % KI)
		Enbart CEE-östrogener	
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
		CEE+MPA östrogen och progestogen[‡]	
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

* WHI-studie hos kvinnor utan livmoder, som inte visade 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.

Risken för endometriecancer

Postmenopausala kvinnor med kvarvarande livmoder:

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

För kvinnor med kvarvarande livmoder rekommenderas inte användning av enbart östrogen HRT eftersom det ökar risken för endometriecancer (se avsnitt Varningar och försiktighet). Beroende på behandlingstidens längd och dosen östrogen, varierar riskökningen för endometriecancer i epidemiologiska studier mellan 5 och 55 extra fall per 1 000 kvinnor i åldern mellan 50 och 65 år.

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

Ovarialcancer

Användning av HRT med enbart östrogen eller kombinerat östrogen-progestogen har förknippats med en lätt förhöjd risk för att få diagnosen ovarialcancer (se avsnitt Varningar och försiktighet). Vid en metaanalys från 52 epidemiologiska studier rapporterades en förhöjd risk för ovarialcancer hos kvinnor som använder HRT

jämfört med kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,43; 95 % 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 år 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 troligast under det första året av HRT (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 1000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Risk och 95 % KI	Extra fall per 1000 HRT-användare
Enbart östrogen (oralt)^c			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Kombinerat östrogen-progestogen (oralt)			
50 - 59	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)

^c Studie på kvinnor utan livmoder

Risk för kranskärslsjukdom

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

Risk för ischemisk stroke

Behandling med enbart östrogen och kombinerad östrogen-progestogenbehandling är associerad 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).

Kombinerade WHI-studier – Adderad risk för stroke^d över 5 års användning			
Ålder (år)	Incidensen per 1 000 kvinnor i placebogruppen över 5 års tid	Risk och 95 % KI	Extra fall per 10 00 HRT-användare över 5 års tid
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

^d Ingen differentiering gjordes mellan ischaemisk och haemorragisk stroke.

Andra biverkningar har rapporterats vid behandling med östrogen/pro

Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade:

Både benigna och maligna östrogen-beroende neoplasier, t.ex. endometirecancer och ovarialcancer. Ökad storlek av meningiom.

Immunsystemet:

Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)

Metabolism och nutrition:

Hypertriglyceridemi

Centrala och perifera nervsystemet:

Sannolik demens, chorea, exacerbation av epilepsi

Blodkärl:

Arteriell tromboembolism

Magtarmkanalen:

Pankreatit (hos kvinnor med tidigare hypertriglyceridemi)

Hud och subkutan vävnad:

Erythema multiforme

Njurar och urinvägar:

Urininkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Fibrocystisk bröstsjukdom, cervixerosion

Medfödda och/eller genetiska störningar:

Aggraverad porfyri

Undersökningar:

Total ökning av sköldkörtelhormoner

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

Både estradiol och dydrogesteron är substanser med låg toxicitet. Symtom som illamående, kräkning, ömhet i bröstet, yrsel, magsmärta, dåsighet/trötthet och bortfallsblödning kan uppkomma vid överdosering. Det är osannolikt att någon specifik eller symptomatisk behandling är nödvändig.

Pediatrisk population:

Ovanstående information gäller även för överdosering hos barn.

Farmakodynamik

Estradiol

Den aktiva substansen, syntetiskt 17-beta-estradiol, är kemiskt och biologiskt identiskt med endogent humant estradiol. Den ersätter den förlorade östrogenproduktionen hos kvinnor efter menopaus och lindrar menopausala symtom. Östrogener förhindrar benförlust efter menopaus eller ovariektomi.

Dydrogesteron

Dydrogesteron är ett oralt aktivt progestogen med en aktivitet jämförbar med parenteralt administrerat progestogen.

Eftersom östrogen stimulerar tillväxten av endometriet ökar risken för endometriehyperplasi och cancer om det ges ensamt. Tillägg av progestogen reducerar kraftigt den östrogeninducerande risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som inte är hysterektomerade.

Information från kliniska prövningar

- Lindring av östrogenbristsymtom och blödningsmönster
- Lindring av menopausala symtom erhöles under de första veckorna av behandlingen.

Regelbunden bortfallsblödning med Femoston rapporterades hos 76 % av kvinnorna med en medelvaraktighet på 5 dagar.

Bortfallsblödning startade vanligtvis vid dagen för sista tabletten av progestogen-fasen (medeldag 28 i cykeln).

Genombrottsblödning och/eller stänklödning uppkom hos cirka 23 % av kvinnorna under de tre första månaderna av behandlingen och hos 15 % av kvinnorna under behandlingsmånad 10 – 12.

Amenorré (ingen blödning eller stänklödning) rapporterades vid 21 % av cyklerna under det första behandlingsåret.

- Förebyggande av osteoporos:

Östrogenbrist vid menopaus är associerad med en ökad benomsättning och en minskning av benmassan. Östrogens effekt på benmineraltätheten är dosberoende. Skyddet mot dessa effekter tycks kvarstå så länge behandlingen pågår. Efter avslutad HRT sker förlusten av benmassa i ungefär samma takt som hos obehandlade kvinnor.

Resultatet från WHI-studien och från meta-analys av andra studier visar att HRT med enbart östrogen eller i kombination med progestogen, givet till företrädesvis friska kvinnor, minskar risken för höft- och kotfrakturer samt andra osteoporotiska frakturer. HRT kan också förebygga frakturer hos kvinnor med låg benmassa och/eller med diagnostiserad osteoporos, men bevisen för detta är begränsade.

Ökningen av benmineraltätheten (BMD) i ländryggen var $5,2 \% \pm 3,8 \%$ (medelvärde $\pm$ SD) för Femoston. 93 % av kvinnorna bibehöll eller ökade sin BMD.

Femoston hade också effekt på BMD i höften.

Efter två års behandling med Femoston var ökningen $2,7 \% \pm 4,2 \%$ (medelvärde $\pm$ SD) i lårbenshalsen, $3,5 \% \pm 5,0 \%$ (medelvärde $\pm$ SD) i trochanter och $2,7 \% \pm 6,7 \%$ (medelvärde $\pm$ SD) i Ward's triangle. 67 - 78 % av kvinnorna bibehöll eller ökade sin BMD i de 3 höftområdena efter behandling med Femoston.

Farmakokinetik

Estradiol

- Absorption:

Absorption av estradiol är beroende av partikelstorlek: estradiol i mikroniserad form absorberas lätt från magtarmkanalen.

Tabellen nedan visar de genomsnittliga steady-state-värdena av de farmakokinetiska parametrarna för estradiol (E2), estron (E1) och estronsulfat (E1S) för varje dos av estradiol i mikroniserad form. Värdena presenteras som medelvärde (SD).

Estradiol 1 mg				
Parametrar	E2	E1	Parametrar	E1S
Cmax (pg/ml)	71 (36)	310 (99)	Cmax (ng/ml)	9,3 (3,9)
Cmin (pg/ml)	18,6 (9,4)	114 (50)	Cmin (ng/ml)	2,099 (1,340)
Cav (pg/ml)	30,1 (11,0)	194 (72)	Cav (ng/ml)	4,695 (2,350)
AUC ₀₋₂₄ (pg. h/ml)	725 (270)	4767 (1857)	AUC ₀₋₂₄ (ng. h/ml)	112,7 (55,1)

- Distribution:

Östrogener kan finnas obundna eller bundna. Cirka 98-99 % av estradioldosen binds till plasmaproteiner, där cirka 30-50 % binds till albumin och cirka 46-69 % till könshormonbindande globulin (SHBG).

- Metabolism

Efter oral administrering metaboliseras estradiol i stor utsträckning. De huvudsakliga okonjugerade och konjugerade metaboliterna är estron och estronsulfat. Dessa metaboliter kan bidra till östrogenaktiviteten, antingen direkt eller efter omvandling till estradiol. Estronsulfat kan genomgå enterohepatisisk cirkulation.

- Eliminering:

I urinen är det huvudsakligen glukuronider av estron och estradiol. Halveringstiden för eliminering är mellan 10-16 h. Östrogener utsöndras i bröstmjölken hos ammande kvinnor.

- Dos- och tidsberoende:

Efter daglig oral administrering av Femoston nådde estradiolkoncentrationerna steady-state efter cirka fem dagar. Generellt tycktes steady-statekoncentrationer nås inom 8 till 11 dagars dosering.

Dydrogesteron

- Absorption:

Efter oral administrering absorberas dydrogesteron snabbt med T_{max} mellan 0,5 och 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten av dydrogesteron (20 mg dos oralt jämfört med 7,8 mg intravenös infusion) är 28 %.

Tabellen nedan visar de genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna vid steady state för dydrogesteron (D) och dihydrodydrogesteron (DHD). Värdena presenteras som medelvärde (SD).

Dydrogesteron 10 mg		
Parametrar	D	DHD
C _{max} (ng/ml)	2,54 (1,80)	62,50 (33,10)
C _{min} (ng/ml)	0,13 (0,07)	3,70 (1,67)
C _{av} (ng/ml)	0,42 (0,25)	13,04 (4,77)

AUC _{0-t} (ng.h/ml)	9,14 (6,43)	311,17 (114,35)
------------------------------	-------------	-----------------

- Distribution:

Efter intravenös administrering av dydrogesteron är steady-statevolymen av distribution cirka 1400 l. Dydrogesteron och DHD är till mer än 90 % bundet till plasmaproteiner.

- Metabolism:

Dydrogesteron metaboliseras snabbt till DHD efter oral administrering. Nivåerna av den huvudsakliga aktiva metaboliten 20 α -dihydrodydrogesteron (DHD) är som högst cirka 1,5 timme efter dosering. Plasmanivåerna av DHD är väsentligt högre jämfört med moderläkemedlet. AUC och Cmax förhållandet av DHD till dydrogesteron är i ordningen 40 respektive 25. Genomsnittlig terminal halveringstid av dydrogesteron och DHD varierar mellan 5 till 7, respektive 14 till 17 timmar. Ett vanligt kännetecken hos alla karakteriserade metaboliter är retentionen av 4,6 dien-3-on konfiguration av moderläkemedlet och frånvaron av 17 α -hydroxylering. Detta förklarar bristen på östrogen och androgen effekt av dydrogesteron.

- Eliminering:

Ett genomsnittligt värde på 63 % av dosen utsöndras i urinen efter oral admininstrering av märkt dydrogesteron. Total plasma clearance är 6,4 l/min. Utsöndringen är fullständig inom 72 timmar. DHD förekommer i urinen övervägande som glukuronsyrakonjugat.

- Dos- och tidsberoende:

Farmakokinetiken för endos och flerdos är linjär för det orala dosintervallet 2,5 till 10 mg. En jämförelse mellan kinetiken för endos och flerdos visar att farmakokinetiken av dydrogesteron och DHD är oförändrad som ett resultat av upprepade dosering. Steady-state uppnåddes efter 3 dagars behandling.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data som är relevant för forskrivaren för målgruppen utöver det som redan är inkluderat i andra avsnitt av produktresumén.

Miljöriskbedömning:

Detta läkemedel kan medföra en risk för vattenmiljön. Läkemedel som inte längre används ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar eller lämnas in på apotek.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje vit tablett innehåller estradiol-hemihydrat motsvarande 1 mg estradiol.

Varje grå tablett innehåller estradiol-hemihydrat motsvarande 1 mg estradiol och 10 mg dydrogesteron.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 119,1 mg (vit filmdragerad tablett) och 110,2 mg (grå filmdragerad tablett)

Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Formulering	Tablettfärg	Sammansättning
1 mg estradiol	vit	Titandioxid (E171) Hypromellos Makrogol Titandioxid (E171)
1 mg estradiol och 10 mg dydrogesteron	grå	Svart järnoxid (E172) Polyvinylalkohol Makrogol Talk

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:

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

µg/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 17β-estradiol is metabolised in the female body and excreted as 33% 17β-estradiol, 54% Estrone and 13% Estriol (Ref. 5), so A is set to:

- 17β-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):

- 17β-estradiol: 40% ; Conjugated 17β-estradiol: 6-8%.
17β-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 17β-estradiol and 58% of estrone were conjugated in raw sewage. Furthermore, they found by measurement that 87% of the non-conjugated 17β-estradiol was removed in wastewater

treatment plant and 47% of the conjugated 17 β -estradiol was removed. Overall, a measured removal of 67% was found for 17 β -estradiol and its conjugates. Thus, it is considered conservative to keep the SimpleTreat estimated removal for 17 β -estradiol of 40%.

- Estrone: 8%; conjugated estrone: 0%. Adler et al. (Ref. 12) measured that 55% of the estrone was removed whereas a slightly higher concentration of the conjugated in the effluent than in the effluent was found (approximately 7.5 ng/L conjugate in the inlet and 8 ng/L conjugate in the outlet). Overall, a measured removal of 19% was found for estrone and its conjugates. Thus, it is considered conservative to keep the SimpleTreat estimated removal for estrone of 8%.
- Estriol: 2%; conjugates: 0%. Thus, an overall removal for estriol of 0% is assumed here.

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

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

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

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

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

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 17β-estradiol.

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

3.2.2 Estrone

A PNEC-value has been derived for estrone in connection with setting the substance (together with 17β-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 μ g/l for estriol (Ref. 49; not-a guideline study; test species *Oryzias latipes*, duration of study 90 days, temperature: 25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ 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 Log Pow ≥ 4 or BCF ≥ 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 (for up to 141 days). Concentrations in wastewater and fish were measured.	Ref. 53
17 β -estradiol (E2)	BCF	174	Male fathead minnow, plasma	Method: no standard followed. Male and female	Ref. 47

				fathead minnow were to 17β-oestradiol for 19 days at nominal concentrations that ranged from 27.2-2740 ng l⁻¹. Tissues were collected and the concentration in the plasma was measured. The estimated BCF was 174 in males based on the relationship between	
--	--	--	--	---	--

				waterborn e and plas ma 17 β -oe stradiol concentrat ions in surviving fish from all treatment s.	
17 β -estradiol (E2)	BCF	6.5	Larvae and juvenile flounder	Method: no standard followed. The estradiol uptake (through 48 hours) and depuration (through 48 hours) was studied both for larvae and juvenile flounders. Five test	Ref. 69

				concentrations (between 4nM and 1000 nM) and a control was applied in the uptake study. No BCF could be established for females	
17 β -estradiol (E2)	log Klip,w	Varied between 2.29 (vesicle including cholesterol) -3.79 (vesicle including unsaturated acyl chains).	Three types of synthetic membrane liposomes were tested.	Method: no standard followed. The partitioning between water and the synthetic membrane liposomes were measured by	Ref. 87

				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 secondary sedimentation tank (for up to 141 days). Concentrations in wastewater and fish were measured.	Ref. 53
Estrone (E1)	BCF	241/278 (4hr), 229 (16 hr), 165 24 hr	<i>Daphnia magna</i>	No standard followed. Uptake of	Ref. 38

				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 time point. The experiment was repeated at a lower concentration of E1 (40mg/L) and uptake in the D. magna and concentrat	
--	--	--	--	--	--

				ion 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 (vesicle including cholesterol) -3.92 (vesicle including unsaturated acyl chains).	Three types of synthetic membrane liposomes were tested.	Method: no standard followed. The partitioning between water and the synthetic membrane liposomes were measured by equilibrium dialysis	Ref. 87
Estriol (E3)	Log Pow	2.81	n-octanol		Ref. 82

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

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

Both estrone and estriol have calculated log Pow well below 4. Actually, measured log Pow values are available for the two

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

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

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

6. PBT/vPvB assessment

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

7. References

General references

1. Environmental classification of pharmaceuticals at FASS – Guidance for pharmaceutical companies 2012.
2. D'Ascenzo G., A. Di Corcia, A. Gentili, R. Mancini, R. Mastropasqua, M. Nazzari, et al. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. Sci. Total Environ, 301 (2003), pp. 199-209
3. DHI (2001): Litteratur-review over økotoksikologiske data for østradiol og østron. November 2001. Udført af DHI. (only in Danish)

4. DHI (2003): Summary of selected investigations performed for Novo Nordisk A/S - Steroid hormones. October 2003. Prepared by DHI.
5. DHI (2003): Fate and effects of humanly excreted estrogens - 17 β -estradiol, estrone, estriol and ethinylestradiol. October 2003. Prepared by DHI.
6. European Union (2013). "Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013 amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy".
7. EU (2011): Beta-estradiol EQS dossier 2011.
8. SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2011). OPINION ON "CHEMICALS AND THE WATER FRAMEWORK DIRECTIVE: DRAFT ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARDS" 17 β -estradiol (E2) SCHER adopted this opinion at its 12th plenary on 30 March 2011.
9. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
10. 10. ECHA (2016): Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0.
11. 8.11. IQVIA/LIF (2021): kg consumption 2020.

Data references

12. Adler P., Th. Steger-Hartmann, W. Kalbfuß (2001): Vorkommen natürlicher und synthetischer östrogener Steroide in Wässern des süd-und mitteldeutschen Raumes. Acta Hydrochim. Hydrobiol, 29 (2001), pp. 227-241
13. Andersen H R, Wollenberger L, Halling-Sørensen B, Kusk K O (2001): "Development of copepod nauplii to copepodites - a parameter for chronic toxicity including endocrine disruption." Environmental Toxicology and Chemistry 20(12): 2821-2829.

14. Billinghamurst Z, Clare A S, Fileman T, McEvoy J, Readman J, Depledge M.H. (1998): "Inhibition of barnacle settlement by the environmental oestrogen 4-nonylphenol and the natural oestrogen 17-beta-oestradiol." *Marine Pollution Bulletin* 36(10): 833-839.
15. Bjerregaard, P., P.R. Hansen, K.J. Larsen, C. Erratico, B. Korsgaard, and H. Holbech(2008):Vitellogenin as a Biomarker for Estrogenic Effects in Brown Trout, *Salmo trutta*: Laboratory and Field Investigations. *Environ. Toxicol. Chem.*27(11): 2387-2396
16. Bjørnstad E (2002): Chronic toxicity test of 17 beta-Estradiol (CAS No. 50-28-2) with the crustacean *Acartia tonsa*. Rapport fra DHI Vand & Miljø.
17. Breitholtz M und Bengtsson B E (2001): "Oestrogens have no Hormonal Effect on the Development and Reproduction of the Harpacticoid Copepod *Nitocra spinipes*." *Marine Pollution Bulletin* 42(10): 879-886.
18. Brion F, Tyler C R, Palazzi X, Laillet B, Porcher J M, Garric J, Flammarion P (2004): "Impacts of 17-beta-estradiol, including environmentally relevant concentrations, on reproduction after exposure during embryo-larval-, juvenile- and adult-life stages in zebrafish (*Danio rerio*)." *Aquatic Toxicology* 68(3): 193-217.
19. Cripe G M, Hemmer B L, Goodman L R, Fournie J W, Raimondo S, Vennari J C, Danner R L, Smith K, Manfredonia B R, Kulaw D H, Hemmer M J (2009): "Multigenerational exposure of the estuarine sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*) to 17-beta-estradiol. I. Organism-level effects over three generations." *Environmental Toxicology and Chemistry* 28(11): 2397-2408.
20. Dammann,A.A., N.W. Shappell, S.E. Bartell, and H.L. Schoenfuss(2011):Comparing Biological Effects and Potencies of Estrone and 17beta-Estradiol in Mature Fathead Minnows, *Pimephales promelas*. *Aquat. Toxicol.*105(3/4): 559-568

21. Ghekiere, A., T. Verslycke, and C. Janssen (2006): Effects of Methoprene, Nonylphenol, and Estrone on the Vitellogenesis of the Mysid *Neomysis integer*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 147(2): 190-195
22. DHI (2002): Algal growth inhibition test of β -Estradiol with the micro alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. 2002.06.17. Prepared by DHI.
23. DHI (2002): Algal growth inhibition test of Estrone with the micro alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. 2002.06.27. Prepared by DHI.
24. DHI (2002): Chronic toxicity test of β -Estradiol [CAS no. 50-28-2] with the crustacean *Acartia tonsa*. 2002.06.28. Prepared by DHI.
25. DHI (2002): Zebra fish chronic toxicity test with Estrone [CAS no. 53-16-7]. 2002.08.30. Prepared by DHI.
26. DHI (2002): Nitrification inhibition test of β -Estradiol with activated sludge. 2002.07.03. Prepared by DHI.
27. DHI (2002): Nitrification inhibition test of Estrone with activated sludge. 2002.07.04. Prepared by DHI.
28. DHI (2002): *Enchytraeus albidus* chronic toxicity test with β -Estradiol. 2002.07.05. Prepared by DHI.
29. DHI (2002): Ready Biodegradability – Closed Bottle Test with Estradiol. 2002.07.12. Prepared by DHI.
30. DHI (2002): Activated Sludge Biodegradability Simulation Test with Estradiol. 2002.07.12. Prepared by DHI.
31. Doyle C J und Lim R P (2005): Sexual behavior and impregnation success of adult male mosquitofish following exposure to 17-beta-estradiol. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 61 :392–397.

32. Hirai N, Nanba A, Koshio M, Kondo T, Morita M, Tatarazako N (2006): Feminization of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) exposed to 17 β -estradiol: Formation of testis-ova and sex-transformation during early-ontogeny. *Aquatic Toxicology* 77 (1):78-86.
33. Hansch C., Leo A. and Hoekman D. (1995). Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC., American Chemical Society.
34. Hobkirk R., Mellor J.D. and Nilsen M. (1975). In vitro metabolism of 17 β -estradiol by human liver tissue. *Can. J. Biochem.* 53, : 903-906.
35. Holbech, H., K. Kinnberg, G.I. Petersen, P. Jackson, K. Hylland, L. Norrgren, and P. Bjerregaard (2006): Detection of Endocrine Disruptors: Evaluation of a Fish Sexual Development Test (FSDT). *Comp. Biochem. Physiol. C Comp. Pharmacol. Toxicol.* 144(1): 57-66
36. Huang Bin, Wenwen Sun, Xiaoman Li, Jingliang Liu, Qiang Li, Renmin Wang, Xuejun Pan (2015): Effects and bioaccumulation of 17 β -estradiol and 17 α -ethynylestradiol following long-term exposure in crucian carp. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 112, 169-176
37. Hutchinson, T.H., N.A. Pounds, M. Hampel & T.D. Williams (1999): Impact of natural and synthetic steroids on the survival, development and reproduction of marine copepods (*Tisbe battagliai*). *The science of the Total Environment* 233: 167-179
38. Gomes Rachel L., L. Hannah E. Deacon, Ka M. Lai, Jason W. Birkett, Mark D. Scrimshaw And John N. Lester (2004): Assessment Of The Bioaccumulation Of Estrone In *Daphnia Magna*
39. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 23, No. 1, pp. 105-108, 2004
40. Imai S, Koyama J, Fujii K (2005): Effects of 17 β -estradiol on reproduction of Java medaka (*Oryzias javanicus*), a new test fish. *Mar Poll Bull* 51: 708-714.

41. Imai S, Koyama J, Fujii K. 2007. Effects of estrone on full life cycle of Java medaka(*Oryzias javanicus*), a 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 μ g/L	Inhibition of	> 918 μ g/L	Ref. 26

Substance	Method	Concentration & Exposure time	Effect parameter	EC20	Reference
		2 hrs	nitrification rate		
Estrone	ISO 9509	62,5–1.000 µg/L 2 hrs	Inhibition of nitrification rate	> 172 µg/L	Ref. 27

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

Biodegradation test of 17β-estradiol:

Substance	Method	Concentration & Exposure time	Result	Reference
17β-estradiol (E2)	OECD Test Method no. 308: "Aerobic transformation of 17β-estradiol in aquatic sediment systems"	Nominal concentrations 0.36 µg/L and 1.1 µg/L of unlabelled and 14C-labelled E2, respectively 100 days	61±1% mineralisation (marine) 62±3% mineralisation (freshwater)	Ref. 86
17β-estradiol		1.64 mg/L		Ref. 29

Substance	Method	Concentration & Exposure time	Result	Reference
	OECD Test Method no. 301D: "Closed Bottle Test"	28 days	3.5-9.8 % of ThoD	
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
OECD Draft Test Guideline 220: "Enchytraeidae"	50–1,000 mg/kg soil d.w. 21 days	Adult mortality Inhibition of reproduction Changes in behaviour	$> 1,000 \text{ mg/kg}$	Ref. 28

Method	Concentration & Exposure time	Effect parameter	NOEC	Reference
Reproduction Test", March 2000 and in agreement with the existing OECD Guideline No. 220: Enchytraeid Reproduction Test		and/or morphology		

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.

Species Group	Organism	Effect	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	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Growth	72 h	NOEC	>3100	1	Ref. 66
Algae	<i>Pseudokirchnerella</i>	Growth (OECD 201, GLP)	72 h	NOEC	>523	2	Ref. 85

	<i>riella subcapitata</i>						
Arthropoda	<i>Balanus amphritae</i>	larval colonization	2 d	NOEC	=0.1	2	Ref. 14
Invertebrate	<i>Acartia tonsa</i>	development	5 d	EC10	370	2	Ref. 13
Invertebrate	<i>Acartia tonsa</i>	development	5 d	EC50	720	2	Ref. 13
Invertebrate	<i>Acartia tonsa</i>	Reproduction GLP, Not a guideline study;	21 d	NOEC	>368	2	Ref. 16
Invertebrate	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	reproduction	7 d	NOEC	=10000	2	Ref. 75
Copepoda	<i>Nitocra spinipes</i>	reproduction	18 d	NOEC	≥160	2	Ref. 17
Copepoda	<i>Tisbe battagliai</i>	reproduction	21 d	NOEC	≥100	2	Ref. 37
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	feminization	84 d	LOEC	2.74	2	Ref. 45
Amphibien	<i>Rana pipiens</i>	Intersex	162 d	LOEC	≤1	2	Ref. 54
Fish			280 d	LOEC	0.04	2	Ref. 19

	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Proportion of viable eggs F1 and F2					
Fish	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Proportion of viable eggs F1 and F2	280 d	NOEC	0.01	2	Ref. 19
Fish	<i>Danio rerio</i>	altered gonadal histology, sex ratio	21 d	LOEC	0.1	2	Ref. 18
Fish	<i>Danio rerio</i>	altered gonadal histology, sex ratio	21 d	NOEC	0.025	2	Ref. 18
Fish	<i>Danio rerio</i>	altered gonadal histology, secondary sexual characteristics	21 d	NOEC	0.005	2	Ref. 18
Fish	<i>Danio rerio</i>	reproduction	200 d	NOEC	≤ 0.005	2	Ref. 56

Fish	<i>Danio rerio</i>	Egg number in the clutch and hatching	21 d	NOEC	0.087	2	Ref. 71
Fish	<i>Gabiocypris rarus</i>	sex ratio	21 d	LOEC	0.025	2	Ref. 51
Fish	<i>Gabiocypris rarus</i>	sex ratio	21 d	NOEC	0.005	2	Ref. 51
Fish	<i>Gambusia holbrooki</i>	reproductive success	84 d	LOEC	0.02	2	Ref. 31
Fish	<i>Gambusia holbrooki</i>	reproductive success	84 d	NOEC	0.1	2	Ref. 31
Fish	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	egg production	14 d	LOEC	0.3	2	Ref. 61
Fish	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	egg production	14 d	NOEC	0.1	2	Ref. 61
Fish			35-50 d	LOEC	0.001	2	Ref. 48

	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Sperm volume, sperm density and fertilization success					
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Sperm volume, sperm density and fertilization success	35-50 d	NOEC	0.0005	2	Ref. 48
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Fertility of the eggs	187 d	LOEC	0.016	2	Ref. 40
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Fertility of the eggs	187 d	NOEC	0.0095	2	Ref. 40
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Gender shift (testis-ova)	90 d	LOEC	0.1	2	Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Gender shift (testis-ova)	90 d	NOEC	0.01	2	Ref. 55
Fish			90 d	LOEC	0.004	3	Ref. 55

	<i>Oryzias latipes</i>	total study					
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	<i>Pimephales promelas</i>	Feminization and weight gain	91 d	LOEC	0.0279	1	Ref. 65
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Feminization	91 d	NOEC	>0.008	1	Ref. 65

		and weight gain					
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	reduced egg production	19 d	EC10	0.0066	2	Ref. 46
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	reproduction, reduced egg production	21 d	NOEC	0.044	3	Ref. 86
Fish	<i>Poecilia reticulata</i>	Feminization (GSI, sex ratio)	90 d	LOEC	0.5	2	Ref. 81
Fish	<i>Poecilia reticulata</i>	Feminization (GSI, sex ratio)	90 d	NOEC	0.1	2	Ref. 81
Fish	<i>Pomatoschistus minutus</i>	reproduction	240 d	NOEC	0.097	2	Ref. 62
Fish	<i>Thymallus thymallus</i>	Sperm volume, motility of sperm	50 d	LOEC	≥0.001	2	Ref. 48

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

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

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

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

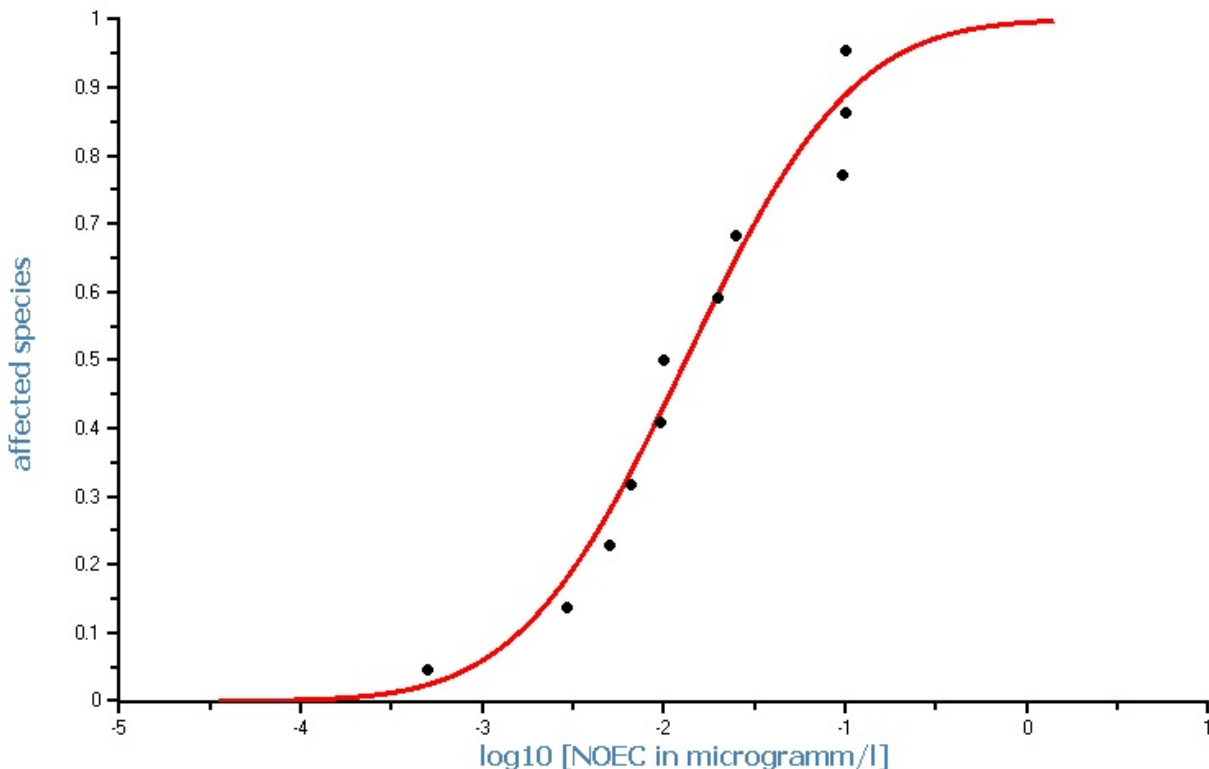
The available chronic toxicity dataset for 17 β -estradiol does not meet the data requirements for using the SSD approach. However, 17 β -estradiol is a naturally occurring hormone and has a specific mode of action with effects on the reproductive physiology of

vertebrates. The EU guidance notes that if a chemical is known to have a specific mode of action an SSD can be derived for only those taxa that are expected to be particularly sensitive.

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

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

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



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

This gives a EQS of 0.4 ng/l.

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

Derivation of PNEC for estrone

Species 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>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Growth (OECD 201)	72 h	NOEC	≥451	2	Ref. 71
			5 d	EC10	250	2	Ref. 13

Crustacean	<i>Acartia tonsa</i>	Development					
Copepoda	<i>Tisbe battagliai</i>	Sex ratio; Re-production (method #1)	21 d	NOEC	≥ 100	2	Ref. 31
Fish	<i>Danio rerio</i>	Vitellogenin induction, sex ratio (OECD Draft Test Guideline: A 40-day Juvenile Zebrafish Assay for screening of Endocrine Disrupting Chemicals)	40 d	NOEC	0.036	2	Ref. 25

Fish	<i>Danio rerio</i>	Vitellogenin 1 mRNA; XPA mRNA; XPC mRNA	4 d	NOEC	0.1		Ref. 58
Fish	<i>Danio rerio</i>	Ovarian Somatic Index (OSI)	21 d	EC10	0.195	2	Ref. 83
Fish	<i>Danio rerio</i>	Vitellogenin induction	21 d	EC10	0.139	2	Ref. 83
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induction (adult)	21 d	NOEC	0.048	2	Ref. 64
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG-Induction (adult)	14 d	NOEC	0.0032	3	Ref. 77
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Feminization		NOEC	0.1		Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Imposex, intersex conditions	- d	NOEC	<0.008		Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Hatch	15 d	NOEC	0.005		Ref. 49

Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Vitellogenin 1 mRNA	90 d	NOEC	0.005		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Time to hatch		NOEC	0.198		Ref. 41
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Number of eggs; number of fertilized eggs, time to hatch	239 d	NOEC	0.484		Ref. 41
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Vitellogenin induction (method #2)	21 d	NOEC	0.01	2	Ref. 60
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Egg production		NOEC	0.098		Ref. 80
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Hatch	4 d	NOEC	0.781		Ref. 80
Fish		Organ weight in	21 d	NOEC	0.054		Ref. 20

	<i>Pimephales promelas</i>	relationship to body weight; Sexual development; stage; Vacuolization					
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Vitellogenin	4 d	NOEC	0.034		Ref. 80
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Vitellogenin	21 d	NOEC	0.054		Ref. 20
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Number of eggs	21 d	NOEC	0.307		Ref. 76
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	Plasma vitellogenin	21 d	NOEC	0.00074		Ref. 77
Fish	<i>Salmo trutta</i>	Vitellogenin	10 d	NOEC	0.063		Ref. 21

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

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

Derivation of PNEC for estriol

Species Group	Organism	Effect	Duration	Endpoint	Value (µg/L)	KLIMISH Score	Reference
Short Term Data							
-	-						
Long-term data							
Fish	<i>Danio rerio</i>	Vitellogenin (method#1)	18 d	NOEC	0.3		Ref. 35
Fish	<i>Danio rerio</i>	Survival (method#1)	40 d	NOEC	21.7		Ref. 35
Fish	<i>Danio rerio</i>	Sex ratio (method#1)	40 d	NOEC	6.7		Ref. 35
Fish			15 d	NOEC	0.4622		Ref. 49

	<i>Oryzias latipes</i>	Abnorm al(meth od#2)					
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Hatch (metho d#2)	15 d	NOEC	0.0465 ¹		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Sex ratio (metho d#2)	30 d	NOEC	4.517		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Vitellogenin 1 mRNA; hatch; Organ weight in relationship to body weight (metho d#2)	90 d	NOEC	0.0465 ¹		Ref. 49
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Estroge n recep tor alph a mRNA; Organ weight in	90 d	NOEC	4.517		Ref. 49

		relation ship to body weight (metho d#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.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan medföra en risk för vattenmiljön. Läkemedel som inte längre används ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar eller lämnas in på apotek.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 1 mg + 1 mg/10 mg Filmdragerad tablett.

Runda, bikonvexa tabletter märkta 379 på ena sidan (7 mm). Vita 1 mg tabletter och gråa 1 mg/10 mg tabletter.

84 tablett(er) blister (fri prissättning), EF