

Ryeqo



Gedeon Richter

Filmdragerad tablett 40 mg/1 mg/0,5 mg

(Ljusgul till gul, filmdragerad rund tablett på 8 mm märkt med "415" på ena sidan och slät på den andra sidan.)

Hypofys- och hypotalamushormoner och analoger, gonadotropinantagonister

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Estradiol

Noretisteron

Relugolix

ATC-kod:

H01CC54

Läkemedel från Gedeon Richter omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-18.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Ryeqo är avsett för vuxna kvinnor i fertil ålder för:

- behandling av måttliga till svåra symtom på myom.
- symptomatisk behandling av endometriosis hos kvinnor som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometriosis (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Tidigare eller pågående venös tromboembolism (VTE) (t.ex. djup ventrombos, lungemboli).
- Tidigare eller pågående arteriell tromboembolisk kardiovaskulär sjukdom (t.ex. hjärtinfarkt, stroke, myokardischemi).
- Känd trombofil defekt, t.ex. brist på protein C, protein S eller antitrombinbrist eller aktiverat protein C (APC)-resistens inklusive faktor V Leiden-mutationen (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Känd osteoporos.
- Huvudvärk med fokala neurologiska symtom eller migrän med aura (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Känd eller misstänkt malignitet som uppkommit under inverkan av könshormonsteroider (t.ex. i könsorgan eller bröst).
- Närvaro av eller tidigare historia av levertumörer (benigna eller maligna) (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Närvaro av eller tidigare historia av svår leversjukdom så länge inte leverfunktionsvärdena har återgått till det normala.
- Graviditet eller misstänkt graviditet och amning (se avsnitt Graviditet).
- Genital blödning av okänd etiologi.
- Samtidig användning av hormonella preventivmedel.

Dosering

Behandling med Ryeqo ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av myom och/eller endometrios.

Dosering

En tablett Ryeqo ska tas en gång dagligen, ungefär vid samma tid varje dag, med eller utan mat. Tabletterna ska vid behov tas med lite vätska (se avsnitt Farmakokinetik).

Minskad bentäthet (BMD) och osteoporos

DXA-undersökning (Dual energy X-ray Absorptiometry) rekommenderas efter 1 års behandling. Patienter med riskfaktorer för osteoporos eller benförlust rekommenderas genomgå DXA-undersökning innan behandling med Ryeqo påbörjas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Innan behandlingsstart

Graviditet måste uteslutas innan behandlingen med Ryeqo påbörjas.

När behandlingen påbörjas ska den första tabletten tas högst 5 dagar efter det att menstruationsblödningen har börjat. Om behandlingen påbörjas en annan dag i menstruationscykeln kan blödningen initialt vara oregelbunden och/eller kraftig.

Ryeqo kan användas utan avbrott. Utsättande bör övervägas när patienten går in i menopaus eftersom symtomen vid såväl myom som endometrios går tillbaka när menopaus börjar.

Preventivmedelsegenskaper hos Ryeqo

Eventuella hormonella preventivmedel ska sättas ut innan behandlingen påbörjas, eftersom samtidig användning av hormonella preventivmedel är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

Icke-hormonell preventivmetod ska användas **under minst 1 månad efter påbörjad behandling med Ryeqo**.

Efter minst en månads behandling med Ryeqo hämmas ägglossningen hos kvinnor som tar den rekommenderade dosen, och ger ett adekvat skydd mot graviditet.

Fertila kvinnor måste informeras om att ägglossningen återkommer snabbt efter avslutad behandling. Därför ska lämpliga preventivmetoder diskuteras med patienten innan behandlingen avbryts och lämpliga preventivmetoder rekommenderas efter att behandlingen avbryts (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Missade tabletter

Om en tablett missas måste den tas så snart som möjligt och behandlingen sedan fortsätta nästa dag med en tablett vid den vanliga tidpunkten.

Om två eller fler tabletter i följd missas kan den preventiva effekten försvagas. En icke-hormonell preventivmetod ska användas under de följande sju behandlingsdagarna (se avsnitt Graviditet).

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen relevant användning av Ryeqo för en äldre population för dessa indikationer.

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen dosjustering av Ryeqo för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosjustering av Ryeqo för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Ryeqo är kontraindicerat för kvinnor med svår leversjukdom om leverfunktionsvärdena inte har återgått till det normala (se avsnitt Kontraindikationer).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Ryeqo för barn under 18år för behandling av symtom på myom. Säkerhet och effekt för Ryeqo för barn under 18 år för behandling av endometriosis har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Ryeqo kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska vid behov tas med lite vätska.

Varningar och försiktighet

Ryeqo får endast ordinerars efter en noggrant ställd diagnos.

Läkarundersökning/-konsultation

Innan behandlingen med Ryeqo sätts in eller återinsätts måste en fullständig anamnes tas, inklusive familjeanamnes. Blodtrycket ska mätas och en kroppsundersökning måste utföras med utgångspunkt i kontraindikationerna (se avsnitt Kontraindikationer) och varningarna (se avsnitt Varningar och försiktighet). Under behandlingen ska regelbundna kontroller genomföras enligt klinisk praxis.

Eventuella hormonella preventivmedel måste sättas ut innan behandlingen med Ryeqo påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer). Icke-hormonell preventivmetod ska användas under minst 1 månad efter påbörjad behandling. Graviditet måste uteslutas innan behandlingen med Ryeqo påbörjas.

Risk för tromboembolisk sjukdom

Vid användning av läkemedel som innehåller östrogen och gestagen ökar risken för arteriell och venös tromboembolism (ATE och VTE) jämfört med när inga sådana läkemedel används.

Risken för ATE/VTE med Ryeqo har inte fastställts. Ryeqo innehåller lägre doser av östrogen och gestagen än de doser som används i kombinerade hormonella preventivmedel, och tillhandahålls i kombination med relugolix, en GnRH-receptorantagonist (gonadotropinfrisättande hormon) som undertrycker produktionen av östrogen och progesteron i äggstockarna. Med Ryeqo ligger estradiolhalterna i det intervall som observeras i den tidiga follikelfasen i menstruationscykeln (se avsnitt Farmakodynamik).

Om en ATE/VTE uppkommer måste behandlingen omedelbart avbrytas. Ryeqo är kontraindicerat för kvinnor med tidigare eller pågående venös eller arteriell tromboembolisk sjukdom (se avsnitt Kontraindikationer).

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos kvinnor som använder läkemedel med östrogen och gestagen kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell 1 nedan).

Tabell 1. Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp eller omfattande skada	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av läkemedlet (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism) hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder	Om man misstänker en hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon använder läkemedlet.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Den ökade risken för tromboembolism under graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperium måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt Graviditet).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar Ryeqo.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ett ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökande värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andnöd eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andnöd och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av läkemedel med östrogen/gestagen och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer hos kvinnor som använder läkemedel med östrogen och gestagen kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell 2 nedan).

Tabell 2. Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda läkemedlet.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism) hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda läkemedlet.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av läkemedlet (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffsjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvården om att hon tar Ryeqo.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetslöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Risk för benförlust

Efter en initial icke kliniskt relevant minskning av bentätheten (BMD) stabiliserades bentätheten efter 12-24 veckors behandling och låg därefter kvar på en stabil nivå (mätningar utfördes i upp till 2 år). Genomsnittlig minskning av BMD under det första behandlingsåret med Ryeqo var 0.69 %. Dock sågs minskningar med > 3 % hos 21 % av patienterna. Av denna anledning rekommenderas en DXA-undersökning efter behandlingens 52 första veckor och därefter när så anses lämpligt. Beroende på omfattningen av BMD-förändringen kan nyttan och riskerna med Ryeqo behöva omprövas.

För patienter med benskörhetsfraktur i anamnesen eller andra riskfaktorer för osteoporos eller benförlust, inklusive patienter som tar läkemedel som kan påverka BMD, bör nyttan och riskerna med Ryeqo övervägas innan behandlingen påbörjas. Det rekommenderas att genomföra DXA-undersökning innan behandling med Ryeqo påbörjas på dessa patienter. Ryeqo bör inte initieras om risken förknippad med BMD-förlust överstiger den potentiella nyttan av behandlingen.

Levertumörer eller leversjukdom

Ryeqo är kontraindicerat för kvinnor med benign eller malign levertumör eller leversjukdom, så länge inte levervärdena har återgått till det normala (se avsnitt Kontraindikationer). Om gulsot utvecklas måste behandlingen avbrytas.

I kliniska prövningar inträffade asymptomatiska övergående förhöjningar av serumalaninaminotransferas (ALT) minst 3 gånger över den övre gränsen för referensområdet hos < 1 % av deltagarna som behandlades med Ryeqo. Akuta levertestavvikelser kan kräva att behandlingen med Ryeqo avbryts tills levertesterna återgår till normala.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för relugolix ökar hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik), men ingen dosjustering krävs (se avsnitt Dosering). Mängden relugolix som avlägsnas genom hemodialys är okänd.

Förändrat blödningsmönster vid menstruation

Patienterna måste informeras om att behandlingen med Ryeqo vanligtvis leder till minskad blodförlust i samband med menstruation, eller till amenorré, under de första två behandlingsmånaderna.

Kvinnor som fick Ryeqo för behandling av myom hade amenorré (51,6 %) eller cyklisk blödning (15,4 %), medan resten (31,9 %) hade ett oregelbundet blödningsmönster vid bedömningen vecka 24. Vid bedömning vecka 52 och vecka 104 hade 70,6 % respektive 58,3 % av kvinnorna som fick Ryeqo amenorré. Av patienterna med endometriosis hade majoriteten (65,2 %) amenorré vid bedömning vecka 24. Vid bedömning vecka 52 och vecka 104 hade 76,6 % respektive 82,3 % av kvinnorna amenorré.

Vid ihållande kraftig blödning måste patienterna informera sin läkare.

Preventivmedelseegenskaper hos Ryeqo

Ryeqo ger ett adekvat skydd mot graviditet när det används i minst en månad (se avsnitt Dosering). Kvinnor i fertil ålder måste dock informeras om att ägglossningen återkommer snabbt efter avslutad behandling. Därför ska alternativa preventivmetoder rekommenderas omedelbart efter avbruten behandling.

Minskad förmåga att märka av en graviditet

Kvinnor som tar Ryeqo erfar ofta att menstruationen uteblir eller att blödningsmängden eller intensiteten minskar eller att blödningstiden blir kortare.

Detta förändrade blödningsmönster kan medföra att möjligheten att märka av en graviditet i tid minskar. Gör ett graviditetstest om graviditet misstänks och avbryt behandlingen om graviditet bekräftas.

Prolaps eller utstötning av myomet

Submukösa myom är vanliga (15 % till 20 % av alla kvinnor med myom) och kan ibland falla fram (prolaps) och ner genom livmoderhalsen eller stötas ut, ibland med övergående kraftig livmoderblödning. Kvinnor med känt eller misstänkt submuköst myom måste informeras om risken för prolaps och utstötning när de står på behandling med Ryeqo, och ska kontakta läkare om en svår blödning återkommer efter det att blödningssymtomen har förbättrats under tiden de stått på behandling med Ryeqo.

Depression

Kvinnor med tidigare depression ska stå under noggrann observation och behandlingen med Ryeqo avbrytas om depressionen återkommer i allvarlig grad. Det finns begränsat med data om sambandet mellan Ryeqo eller andra läkemedel som innehåller estradiol och gestagener och nydebuterad depression eller förvärrande av en befintlig depression. Kvinnor måste uppmanas att kontakta läkare i händelse av humörförändringar och depressionssymtom, även kort efter det att behandlingen har påbörjats.

Högt blodtryck

Mindre blodtrycksökningar har rapporterats hos kvinnor som tar Ryeqo men ökning av klinisk relevans är sällsynta. Om en kliniskt signifikant hypertoni utvecklas under tiden Ryeqo används, ska blodtryckssänkande behandling sättas in och nyttan med fortsatt behandling utvärderas. Om behandlingen med Ryeqo avbryts kan behandlingen återupptas om normala blodtrycksvärden kan uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Siukdomar i gallblåsan

Tillstånd såsom sjukdomar i gallblåsan, kolelithiasis och kolecystit har rapporterats förekomma eller förvärras vid användning av östrogen och gestagen, inklusive Ryeqo, dock utan entydiga belägg för något samband med Ryeqo.

Laboratorieprover

Användningen av östrogener och gestagener kan påverka svaren på vissa laboratorieprover, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion samt plasmahalterna av proteiner (bärarproteiner), t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid-/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratomsättning och parametrar för koagulation och fibrinolys. Eventuella förändringar ligger vanligtvis inom normala laborativvärden.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Rekommendationerna angående interaktioner med Ryeqo baseras på utvärderingar av interaktioner för de enskilda komponenterna.

Möjlighet att andra läkemedel påverkar komponenterna i Ryeqo

Relugolix

Orala P-glykoproteinhämmare (P-gp-hämmare)

Samtidig användning av Ryeqo och orala P-gp-hämmare rekommenderas inte. Relugolix är ett substrat för P-gp (se avsnitt Farmakokinetik) och i en interaktionsstudie med erytromycin, en P-gp-hämmare och måttlig hämmare av cytokrom P450 3A4 (CYP-hämmare), ökade arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och den maximala koncentrationen (C_{max}) för relugolix 4,1- respektive 3,8-faldigt. Exponeringen för relugolix kan öka vid samtidig användning av P-gp-hämmare, däribland vissa läkemedel mot infektion (t.ex. erytromycin, klaritromycin, gentamicin, tetracyklin), svampdödande läkemedel (ketokonazol, itrakonazol), blodtryckssänkande läkemedel (t.ex. karvedilol, verapamil), antiarytmika (t.ex. amiodaron, dronedaron, propafenon, kinidin), antianginösa läkemedel (t.ex. ranolazin), ciklosporin, proteashämmare mot humant immunbristvirus (hiv) eller hepatit C-virus (HCV) (t.ex. ritonavir, telaprevir). Om samtidig användning med orala P-gp-hämmare som tas en eller två gånger dagligen (t.ex. azitromycin) är oundviklig ska Ryeqo tas först, varefter dosen med P-gp-hämmare ska tas separat, minst 6 timmar senare, med tätare övervakning av patienten avseende biverkningar.

Kraftiga CYP3A4-inducerare (cytokrom P450 3A4) och/eller P-gp-inducerare

Samtidig administrering av Ryeqo och kraftiga CYP3A4- och/eller P-gp-inducerare rekommenderas inte. I en klinisk interaktionsstudie med rifampicin, en kraftig CYP3A4- och P-gp-inducerare, minskade C_{max} och AUC för relugolix med 23 % respektive 55 %. Läkemedel som orsakar kraftig CYP3A4- och/eller P-gp-induktion, såsom antiepileptika (t.ex. karbamazepin, topiramot, fenytoin, fenobarbital, primidon, oxkarbazepin, felbamot), läkemedel mot infektion (t.ex. rifampicin, rifabutin, griseofulvin), johannesört (*Hypericum perforatum*), bosentan samt hiv- och HCV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, boceprevir, telaprevir) och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas (t.ex. efavirenz) kan minska plasmakoncentrationen av relugolix och medföra en minskad terapeutisk effekt.

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av relugolix och kraftiga CYP3A4-hämmare utan P-gp-inhiberande effekt (vorikonazol) ökade inte exponeringen för relugolix på något kliniskt betydelsefullt sätt. I en klinisk interaktionsstudie av samtidig administrering med atorvastatin (en svag CYP3A4-enzymhämmare) förändrades inte heller exponeringen för relugolix på något kliniskt betydelsefullt sätt.

Effekten av samtidigt administrerade läkemedel på exponeringen för relugolix i kliniska prövningar, samt rekommendationer, sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3. Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på exponeringen för relugolix i kliniska prövningar ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} ; i fallande ordning), samt rekommendationer

Dos av interagerande läkemedel	Dos av relugolix	Förändrad $AUC_{0-\infty}$ för relugolix	Förändrad C_{max} för relugolix	Rekommendation
Erytromycin 500 mg QID, multipla doser	40 mg som engångsdos	4,1 ggr ↑	3,8 ggr ↑	Samtidig användning av Ryeqo med erytromycin och andra orala P-gp-hämmare rekommenderas inte
Azitromycin 500 mg som engångsdos	120 mg som engångsdos**	1,5 ggr ↑	1,6 ggr ↑	
Azitromycin 500 mg som engångsdos 6 timmar efter admi- nistrering av relugolix		1,4 ggr ↑	1,3 ggr ↑	
				Om samtidig användning av Ryeqo och orala P-gp-hämmare som tas en eller två gånger dagligen inte kan undvikas (t.ex. azitromycin), ska Ryeqo tas först. P-gp-hämmaren ska inte tas förrän det har gått minst 6 timmar efter Ryeqo. Patienterna ska övervakas med

				tätare intervall avseende biverkningar.
Vorikonazol 200 mg BID, multipla doser	40 mg som engångsdos	51 % ↑	21 % ↑	Inga dosförändringar rekommenderas vid samtidig administrer- ing av relugolix och CYP3A4-hämmare utan
Flukonazol 200 mg QD, multipla doser	40 mg som engångsdos	19 % ↑	44 % ↑	P-gp-hämmande effekt
Atorvastatin 80 mg QD, multipla doser	40 mg som engångsdos	5 % ↓	22 % ↓	
Rifampicin 600 mg QD, multipla doser	40 mg som engångsdos	55 % ↓	23 % ↓	Samtidig administrer- ing av Ryeqo med rifampicin och andra läkemedel som är både P-gp-inducerare och kraftiga CYP3A4-inducerare rekommenderas inte. Relugolixkomponent- en i Ryeqo kan få sämre effekt.

*Data som redovisas som en förändring med X ggr representerar kvoten mellan samtidig administrering och administrering av enbart relugolix. Data som redovisas som procentuell förändring representerar procentuell skillnad jämfört med enbart relugolix.

**För ytterligare uppgifter, se produktresumén för Orgovyx; effekten för 40 mg-dosen har inte undersökts men förväntas vara större.

Ökning anges med "↑", minskning med "↓".

AUC = area under kurvan, C_{max} = maximal koncentration, QD = en gång dagligen, BID = två gånger dagligen, TID = tre gånger dagligen, QID = fyra gånger dagligen.

Estradiol och noretisteronacetat

CYP3A4-hämmare

Läkemedel som hämmar aktiviteten hos enzymer som bryter ner läkemedel i levern, t.ex. ketokonazol, kan öka koncentrationen i blodcirkulationen av komponenterna östrogen och noretisteron i Ryeqo.

CYP-enzyminducerare

Nedbrytningen av östrogener och gestagener kan öka genom samtidig användning av substanser som man vet inducerar enzymer som bryter ned läkemedel, särskilt cytokrom P450-enzym, såsom antiepileptika (t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) och läkemedel mot infektion (t.ex. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz).

Ritonavir, telaprevir och nelfinavir är kända för att vara kraftiga hämmare, men är också inducerare och kan minska exponeringen för östrogener och gestagener.

Växtbaserade preparat som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) kan inducera nedbrytning av östrogener och gestagener. Kliniskt sett kan ökad östrogennedbrytning leda till en minskad effekt vad gäller skydd mot benförlust. Samtidig användning av leverenzyminducerare och Ryeqo rekommenderas därför inte under någon längre tid.

Möjlighet att komponenterna i Ryeqo påverkar andra läkemedel

Relugolix

Relugolix är en svag CYP3A4-inducerare. Efter samtidig administrering av dagliga doser av relugolix 40 mg, minskade AUC och C_{\max} för midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, med 18 % respektive 26 %. Baserat på den kliniska studien med midazolam förväntas dock inte relugolix ha någon kliniskt betydelsefull effekt på andra CYP3A4-substrat.

Relugolix hämmar bröstcancerresistensprotein (BCRP) *in vitro*. Därför har en interaktionsstudie genomförts med rosuvastatin, ett BCRP samt ett OATP1B1-substrat (organisk anjontransportpolypeptid 1B1). Efter samtidig administrering av dagliga doser av relugolix 40 mg, minskade AUC och C_{\max} för rosuvastatin med 13 % respektive 23 %. Effekterna anses inte vara kliniskt betydelsefulla, och därför rekommenderas inga dosjusteringar av rosuvastatin vid samtidig användning. De kliniska effekterna av Ryeqo på andra BCRP-substrat har inte utvärderats och relevansen för andra BCRP-substrat är okänd.

Relugolix kan orsaka mättnad av intestinalt P-gp vid en dos på 40 mg eftersom relugolix uppvisar mer än dosproportionell farmakokinetik över dosintervallet 10-120 mg, vilket kan resultera i ökad absorption av samtidigt administrerade läkemedel som är känsliga P-gp-substrat. Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för dabigatranetexilat (P-gp-substrat) observerades vid samtidig administrering av relugolix. Några kliniskt betydelsefulla effekter av relugolix på andra P-gp-substrat förväntas inte.

Estradiol och noretisteronacetat

Läkemedel med östrogen och gestagen kan påverka nedbrytningen av vissa andra verksamma substanser. Vid användning av Ryeqo kan följaktligen plasmakoncentrationen antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin). Det kan vara nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

Graviditet

Fertila kvinnor

Ryeqo hämmar ägglossningen hos kvinnor som tar den rekommenderade dosen, och ger ett adekvat skydd mot befruktning. Användning av en icke-hormonell preventivmetod rekommenderas under 1 månad efter påbörjad behandling och i sju dagar efter två eller fler missade doser i följd. Samtidig användning av hormonella preventivmedel är kontraindicerat (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertila kvinnor måste informeras om att ägglossningen återkommer snabbt efter avslutad behandling med Ryeqo. Därför ska lämpliga preventivmetoder diskuteras med patienten innan behandlingen avbryts och lämpliga preventivmetoder rekommenderas direkt efter att behandlingen avbryts (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av relugolix hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat att exponering för relugolix i ett tidigt skede av dräktigheten kan öka risken för tidiga dräktighetsförluster (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på de farmakologiska effekterna kan biverkningar på graviditet inte uteslutas.

Ryeqo är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer). Behandlingen ska avbrytas om kvinnan blir gravid.

Det förefaller vara ringa eller ingen risk för skadliga effekter hos barn vars mödrar av misstag använt östrogener och gestagener som oralt preventivmedel under tidig graviditet. Den ökade risken för VTE postpartum måste beaktas när behandlingen med Ryeqo sätts in på nytt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Amning

Resultat från icke-kliniska studier tyder på att relugolix utsöndras i mjölken hos lakterande råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det finns ingen information om förekomsten av relugolix/regulolixmetaboliter i bröstmjolk eller om dess effekter på barn som ammas. Mätbara mängder av östrogen och gestagener har identifierats i bröstmjölken hos kvinnor som får behandling med östrogen plus gestagen. En effekt på nyfödda barn/spädbarn som ammas kan inte uteslutas.

Ryeqo är kontraindicerat under amning (se avsnitt Kontraindikationer) och under 2 veckor efter utsatt behandling med Ryeqo.

Fertilitet

Ryeqo hämmar ägglossningen och orsakar ofta amenorré. Ägglossningen och menstruationsblödningen återkommer snabbt efter avslutad behandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter som behandlas för myom eller endometrios är huvudvärk (13,2 %), värmevallningar (10,3 %) och livmoderblödning (5,8 %).

Biverkningarna som listas i tabell 4 är klassificerade efter frekvens och organsystem. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna anges som 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 ($< 1/10\ 000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar

Tabell 4. Biverkningar hos patienter med myom och endometrios

Psykiatriska tillstånd	
Vanliga	Irritabilitet Minskad libido*

Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel
Blodkärl	
Mycket vanliga	Värmevallningar
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående
Mindre vanliga	Dyspepsi
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Alopeci Hyperhidros Nattliga svettningar
Mindre vanliga	Angioödem Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Livmoderblödning** Vulvovaginal torrhet
Mindre vanliga	Bröstkysta Avstötning av myomet

*innefattar minskad libido, förlorad libido och störning av libido.

**innefattar menorrhagi (kraftig menstruationsblödning), metrorragi (mellanblödningar), vaginal blödning, livmoderblödning, polymenorré och oregelbundna menstruationer.

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. Hälsa- 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

Enstaka doser av relugolix upp till 360 mg (9 gånger den rekommenderade kliniska dosen på 40 mg) har administrerats till friska män och kvinnor och tolererades i allmänhet väl.

Överdoser med upp till två gånger den rekommenderade dosen rapporterades under den kliniska utvecklingen av relugolix i kombination med estradiol och noretisteronacetat, utan rapporter om biverkning ar. I händelse av överdosering rekommenderas stödjande vård. Det är okänt hur mycket relugolix, estradiol eller noretisteron som avlägsnas genom hemodialys.

Inga allvarliga biverkningar har rapporterats efter akut intag av stora doser läkemedel som innehåller östrogen hos små barn. Överdoser av estradiol och noretisteronacetat kan ge illamående och kräkningar, och hos kvinnor kan utsättningsblödning uppkomma.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Relugolix är en GnRH-receptorantagonist, en icke-peptid, som binds till och hämmar GnRH-receptorer i adenohypofysen. Hos människor resulterar en hämning av GnRH-receptorer i en dosberoende minskning av frisättningen av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) från adenohypofysen. Som ett resultat minskar koncentrationen av LH och FSH i blodcirkulationen. Vid minskad FSH-koncentration förhindras follikeltillväxt och -utveckling, varmed östrogenproduktionen minskar. Genom att förhindra att mängden LH ökar hämmas ägglossningen och utvecklingen av corpus luteum, vilket förhindrar produktionen av progesteron. Därför ger Ryeqo ett adekvat skydd mot befruktning när det tas i minst en månad, se avsnitt Dosering.

Estradiol är detsamma som det endogent producerade hormonet och är en potent agonist för subtyperna av nukleära östrogenreceptorer. Exogent administrerat estradiol lindrar symtomen vid låga östrogenhalter, såsom vasomotoriska symtom och minskad benmineraltätet.

Noretisteronacetat är ett syntetiskt gestagen. Eftersom östrogener främjar tillväxten av endometriet ökar preparat med enbart östrogen risken för endometriehyperplasi och cancer. Tillsatsen av ett gestagen minskar den östrogeninducerade risken för endometriehyperplasi hos kvinnor som ej genomgått hysterektomi.

Farmakodynamisk effekt

Effekter på hypofyshormoner och äggstockskönshormoner

Efter administrering av relugolix observeras en snabb, dosberoende minskning av LH-, FSH- och estradiolkoncentrationen i blodcirkulationen. Med en dos på 40 mg observeras en näst intill maximal estradiolminskning, ned till en koncentration i det postmenopausala intervallet. I olika kliniska studier upprätthölls genomgående en genomsnittlig estradiolkoncentration med Ryeqo som var minst 10 pg/ml högre jämfört med enbart relugolix. I de kliniska fas 3-studierna med Ryeqo var medianvärdet för estradiolkoncentrationen före dosadministrering efter 24 veckor ca 33 pg/ml hos kvinnor med myom och 38 pg/ml hos kvinnor med endometriosis, motsvarande estradiolkoncentrationer som förknippas med den tidiga follikelfasen i menstruationscykeln. Progesteronhalten bibehölls i båda populationerna på < 3,0 ng/ml med Ryeqo.

Effekter på ägglossningsfunktionen

I en enkohortsstudie på friska premenopausala kvinnor administrerades Ryeqo en gång dagligen under 84 dagar och enligt en utvärdering med Hoogland-Skouby-skalan undertrycktes follikeltillväxten väsentligt under hela den 84 dagar långa behandlingsperioden (genomsnittlig dominerande follikelstorlek på cirka 6 mm) och ägglossningen hämmades hos 100 % av kvinnorna. Efter avslutad behandling återkom ägglossningen hos alla kvinnor som utvärderats (66 av 67) inom 43 dagar (genomsnitt 23,5 dagar).

Myom

Effekt och säkerhet under 24 veckor

Effekt och säkerhet för Ryeqo givet en gång dagligen till patienter med myom har utvärderats i två, 24 veckor långa, multinationella, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade replikatstudier på patienter i åldern 18-50 år med kraftig menstruationsblödning som var förknippad med myom (studie L1 och L2). Myom skulle ha bekräftats genom ultraljudsundersökning och menstruationsvolymen (MBL) vara ≥ 80 ml enligt bedömning med metoden med alkaliskt hematin.

Båda studierna var indelade i 3 behandlingsgrupper: Kvinnorna randomiserades till att få relugolix 40 mg + estradiol 1 mg och noretisteronacetat 0,5 mg (Ryeqo) i 24 veckor, eller placebo i 24 veckor, eller relugolix 40 mg i 12 veckor följt av relugolix 40 mg som administrerades samtidigt med estradiol/noretisteronacetat i 12 veckor. Kvinnornas medianålder var 42 år och det genomsnittliga BMI-värdet var 31,7 kg/m². Cirka 49,4 % av kvinnorna var färgade, 44,7 % var vita och 5,9 % var av annan etnisk tillhörighet.

Minskning av kraftiga menstruationsblödningar

I båda studierna observerades en statistiskt signifikant högre andel respondenter, definierat som MBL-volym < 80 ml och en minskning i MBL-volym från baslinjen med minst 50 %, bland kvinnorna som fick behandling med Ryeqo jämfört med dem som fick placebo (tabell 4). Minskade MBL-volymer sågs redan vid den första bedömningen (vecka 4). Resultaten för övriga, sekundära effektmått vad gäller blödningar visas i tabell 5. Alla viktiga sekundära effektmått var alfakontrollerade.

Tabell 5. Utfallet av primära och utvalda sekundära effektbetygningar i studie L1 och studie L2 (myom)

	Studie L1		Studie L2	
	Ryeqo (N = 128)	Placebo (N = 127)	Ryeqo (N = 125)	Placebo (N = 129)
Antal respondenter (%) ^{a,b}	94 (73,4 %)	24 (18,9 %)	89 (71,2 %)	19 (14,7 %)
Antal (%) patienter med MBL < 80 ml	97 (75,8 %)	34 (26,8 %)	97 (73,6 %)	25 (19,4 %)
Antal (%) patienter med ≥ 50 % minskning av MBL-volymer	101 (78,9 %)	28 (22,1 %)	96 (76,8 %)	28 (21,7 %)
Antal (%) patienter med amenorré ^{b,c}	67 (52,3 %)	7 (5,5 %)	63 (50,4 %)	4 (3,1 %)
Antal (%) patienter med en förbättring av hemoglobinhalten på > 2 g/dl ^d	15 (50,0 %)	5 (21,7 %)	19 (61,3 %)	2 (5,4 %)
Antal (%) patienter som uppnått ≤ 1 på num. skattn.sk. ^{b,e}	25 (43,1 %)	7 (10,1 %)	32 (47,1 %)	14 (17,1 %)
Procentuell förändring av primär myomvolym	-12,4 (5,62)	-0,3 (5,40)	-17,4 (5,93)	-7,4 (5,92)
Procentuell förändring av livmodervolymer	-12,9 (3,08)	-2,2 (3,01)	-13,8 (3,39)	-1,5 (3,37)

^a En respondent definieras som en kvinna som uppnått både en MBL-volym på < 80 ml och en minskning i MBL-volym från baslinjen med minst 50 % under de senaste 35 behandlingsdagarna.

^b p-värde < 0,0001 avser Ryeqo jämfört med placebo, stratifierat efter MBL-volym vid baslinjen (< 225 ml, ≥ 225 ml) och geografisk region (Nordamerika, resten av världen).

^c Amenorré definieras som rapporterad amenorré, stänklödningar eller försumbar blödning (MBL < 5 ml) med ifylld e-dagbok som stödjer detta vid två besök i rad.

^d Hos patienter med en hemoglobinhalt $\leq 10,5$ g/dl vid baslinjen

^e Hos patienter med måttlig till svår smärta vid baslinjen

Förkortningar: MBL = menstruationsblodförlust; num. skattn.sk. = numerisk skattningsskala, UFSQoL = förändring av fibroid-symptomets svårighetsgrad och livskvalitet

Endometrios

Effekt och säkerhet under 24 veckor

Effekt och säkerhet för Ryeqo givet en gång dagligen till patienter med endometrios har utvärderats i två 24 veckor långa, multinationella, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade replikatstudier på patienter i åldern 18-50 år med måttlig till svår smärta som var förknippad med endometrios (studie S1 och S2). Endometrios skulle ha bekräftats genom direkt visualisering under operation och/eller genom histologisk analys och patienterna skulle ha måttlig till svår smärta baserat på en 11-punkts numerisk skattningsskala (NRS).

Båda studierna var indelade i 3 behandlingsgrupper: Kvinnorna randomiserades till att få relugolix 40 mg + estradiol 1 mg och noretisteronacetat 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) i 24 veckor, eller placebo i 24 veckor, eller relugolix 40 mg i 12 veckor följt av relugolix 40 mg som administrerades samtidigt med E2/NETA i 12 veckor. Patienter som hade måttlig till svår smärta före screeningperioden och till efter inkörningsperioden (dvs. i minst två cykler) kunde delta. En stor andel (83,2 %) av studiepopulationen i studie S1 och S2 hade tidigare opererats eller genomgått annan behandling av endometrios, medan en mindre andel (8 %) av studiepopulationen inte hade opererats eller fått medicinsk behandling innan de gick med i studierna. Vid baslinjen använde de flesta patienterna (92,6 %) smärtstillande medel mot underlivssmärta, där 29,1 % av patienterna i studie S1 och 48,4 % av patienterna i studie S2 använde opioider. Övriga frekvent använda läkemedel mot endometrios var dienogest (19,4 %), p-piller med östrogen/gestagen (15,2 %) och GnRH-hämmare (7,6 %). Kvinnornas medianålder var 34 år och genomsnittligt BMI var 26 kg/m². Cirka 91 % av kvinnorna var vita, 6 % var färgade och 3 % var av annan etnisk tillhörighet.

Minskning av dysmenorré och icke-menstruationsrelaterad underlivssmärta

Studie S1 och S2 hade två co-primära effektmått, som bestod av två analyser av behandlingsrespons. I båda studierna observerades en statistiskt signifikant högre andel som svarade på behandlingen (respondenter), definierat som minskning av dysmenorré från baslinjen på minst 2,8 poäng under de senaste 35 behandlingsdagarna utan ökad användning av analgetika (ibuprofen eller opioid), respektive definierat som minskning av icke-menstruationsrelaterad underlivssmärta från baslinjen på minst 2,1 poäng under de senaste 35 behandlingsdagarna, utan ökad användning av analgetika (ibuprofen eller opioid) (tabell 6).

Tabell 6. Utfall för co-primära effektmått i studie S1 och S2 (endometrios)

Definition av effektmått	Studie S1		Studie S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Antal (%) respondenter med dysmenorré ^{a,c}	158 (74,5 %)	57 (26,9 %)	155 (75,2 %)	62 (30,4 %)

Antal (%) respondenter med icke-menstruationsr elaterad underlivssmärta (NMPP) ^{b,c}	124 (58,5 %)	84 (39,6 %)	136 (66,0 %)	87 (42,6 %)
--	--------------	-------------	--------------	-------------

^a Respondenter var patienter vars NRS-poäng för dysmenorré minskat med $\geq 2,8$ poäng från baslinjen till vecka 24/EOT, utan att patienten ökat sin användning av i studien specificerade analgetika mot underlivssmärta från baslinjen till vecka 24/EOT.

^b Respondenter var patienter vars NRS-poäng för NMPP minskat med $\geq 2,1$ poäng från baslinjen till vecka 24/EOT, utan att patienten ökat sin användning av i studien specificerade analgetika mot underlivssmärta från baslinjen till vecka 24/EOT.

^c p-värde $< 0,0001$ är en jämförelse mellan Ryeqo och placebo, justerad för smärtpoäng vid baslinjen, tid sedan första kirurgiska diagnos på endometrios, samt geografisk region.

Förkortningar: EOT=behandlings slut; N = antal patienter; NMPP = Non menstrual pelvic pain (icke-menstruationsrelaterad underlivssmärta); NRS = numerisk skattningsskala (0 = ingen smärta, 10 = värsta tänkbara smärta).

Resultaten för sekundära huvudeffektått visas i tabell 7. Alla sekundära huvudeffektått var alfakontrollerade.

Tabell 7. Utfall för valda sekundära effektått i studie S1 och studie S2 (endometrios)

Definition av effektått	Studie S1		Studie S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Förändring av smärtpoäng på EHP-30, LS-medelvärde (SE) ^a ,b	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Förändring av genomsnittlig NRS-poäng för dysm enoré, LS-medelvärde (SE) ^a ,b	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Förändring av genomsnittlig NRS-poäng för NMPP, LS-medelvärde (SE) ^a ,b	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Förändring av genomsnittlig NRS-poäng för dyspareuni,	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)

LS-medelvärde (SE) ^a ,b				
Andel patienter som inte använde i protokollet angivna opioider mot smärta på grund av endometrios, n (%) ^c	182 (85,8 %)	162 (76,4 %)	169 (82,0 %)	135 (66,2 %)

^a Minsta kvadratmedelvärden baserades på en modell med blandade effekter, med behandling, baslinjevärde, besök, geografisk region (Nordamerika, övriga världen), tid sedan första kirurgiska diagnos på endometrios (< 5 år, ≥ 5 år), och interaktion för behandling per besök som fasta effekter. Besök var också inkluderade i modellen som en slumpmässig effekt för varje patient. En ostrukturerad kovariansmatris förutsattes.

^b Förändring från baslinjen till vecka 24/EOT.

^c Vid vecka 24/EOT.

Förkortningar: EOT = behandlingens slut; LS-medelvärde = minsta kvadratmedelvärde; N = antal patienter; NMPP = ej menstruationsrelaterad underlivssmärta; NRS = numerisk skattningsskala; SE = standardfel.

Mätningar av benmineraltäteten (BMD) under 104 veckor

Effekten av Ryeqo på BMD utvärderades med DXA-undersökning vecka 12, 24, 36, 52 och 104. Sammanlagt 477 kvinnor med myom som hade fullföljt de 24 veckor långa pivotala studierna (studie L1 och L2) deltog i en 28 veckor lång, öppen förlängningsstudie med en grupp (studie L3), där alla kvinnor fick Ryeqo. Totalt 228 kvinnor som genomförde förlängningsstudien skrevs in i ytterligare en studie på 52 veckor (randomiserad utsättningsstudie) där de randomiserades på nytt till att få antingen Ryeqo eller placebo. Totalt deltog 802 kvinnor med endometrios som hade fullföljt de 24 veckor långa pivotala studierna (studie S1 och S2) i förlängningsstudien (studie S3) där samtliga fick Ryeqo.

BMD-värden under 104 veckor hos patienter med myom och patienter med endometrios sammanfattas i tabell 8.

Tabell 8. Benmineraltätet (BMD) under 104 veckor hos patienter med myom och patienter med endometrios

	<u>Ryeqo</u> (N = 672)	<u>Placebo</u> (N = 672)
Ländrygg (L1-L4)		
Studie L1 och L2, S1 och S2		
Vecka 12		
N	553	545
LS-medelvärden, procentuell förändring^a	-0,56	0,15
(95 % KI)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
Vecka 24		
N	528	516
	-0,59	0,13

	<i>Ryeqo</i> <i>(N = 672)</i>	<i>Placebo</i> <i>(N = 672)</i>
LS-medelvärden, procentuell förändring^a		
(95 % KI)	(-0,82; -0,37)	(-0,09; 0,36)
<i>Studie L3 och S3</i>	<i>Ryeqo</i>	<i>Placebo → Ryeqo</i>
<i>Vecka 36</i>		
N	387	379
LS-medelvärden, procentuell förändring^a	-0,66	-0,00
(95 % KI)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
<i>Vecka 52</i>		
N	365	351
LS-medelvärden, procentuell förändring^a	-0,69	-0,30
(95 % KI)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; -0,01)
<i>Randomiserad utsättningsstudie och studie S3</i>	<i>Ryeqo</i>	<i>Placebo^b</i>
<i>Vecka 104</i>		
N	221	229
LS-medelvärden, procentuell förändring^b	-0,40	-0,18
(95 % KI)	(-0,82; 0,02)	(-0,60; 0,23)

Förkortningar: LS-medelvärde = minsta kvadratmedelvärde; KI =konfidensintervall; N = antal patienter

^aProcentuell förändring från baslinjen; ^bMajoriteten av patienterna som randomiserades till placebogruppen i den randomiserade utsättningsstudien behandlades med Ryeqo inom cirka 2 cykler efter återkomst av kraftiga menstruationsblödningar

I Ryeqo-gruppen var LS-medelvärdet för procentuell förändring av benmineraltäthet i ländryggen från baslinjen till vecka 52 och vecka 104, -0,69 % respektive -0,40 %.

Hos de endometriospatienter som uppfyllde kriterierna för BMD-förlust observerades återhämtning eller trend mot återhämtning av BMD i ryggraden hos 100% av patienterna över en period på 12 månader efter avslutad Ryeqo-behandling.

Mätningar av benmineraltätheten under 12 veckor på kvinnor med myom och kvinnor med endometrios som behandlats med relugolix som monoterapi

Hos kvinnor som behandlades med relugolix som monoterapi i 12 veckor i studie L1 och L2, samt i studie S1 och S2, minskade benmineraltätheten i ländryggen med -1,86 % från baslinjen. Skillnaden i procentuell

förändring i benmineraltäthet mellan kvinnorna som fick behandling med Ryeqo och dem som fick relugolix monoterapi var vid vecka 12 statistiskt signifikant, vilket visade effekten av att använda relugolix i kombination med estradiol/noretisteronacetat (Ryeqo) för att minska benförlusten.

För att ytterligare beskriva effekterna av Ryeqo på den procentuella förändringen av benmineraltätheten under 52 veckors behandling genomfördes en observationsstudie av obehandlade, åldersmatchade kvinnor med myom och kvinnor med endometrios. I studien ville man karakterisera benmineraltätheten hos premenopausala kvinnor i åldern 18-50 år under en längre tid (naturalförloppsstudie). Under 52 veckors observation sågs minimala förändringar i benmineraltätheten vid behandling med Ryeqo, jämfört med i en åldersmatchad kohort av pre-menopausala kvinnor med myom och endometrios.

Effekter på endometrium

I de kliniska studierna observerades inga fall av endometriehyperplasi eller endometriecancer, konstaterat genom biopsi, hos kvinnor som behandlats med Ryeqo i upp till 52 veckor.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ryeqo för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av myom eller endometrios (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

De farmakokinetiska parametrarna för relugolix, estradiol, totalt östron och noretisteron efter peroral administrering av en engångsdos Ryeqo till friska postmenopausala kvinnor i fastande tillstånd sammanfattas i tabell 9.

Tabell 9. Farmakokinetiska parametrar för engångsdoser av relugolix, estradiol, totalt östron och noretisteron hos postmenopausala kvinnor

	Relugolix	Estradiol	Okonjugerat Östron	Noretisteron
AUC _{0-∞} (ng*tim/ml eller pg*tim/ml)	198,1 (111,6)	818,7 (334,4)	4 126 (1 650)	17,5 (8,46)
C _{max} (ng/ml eller pg/ml)	25,99 (18,21)	27,95 (19,15)	188,4 (59,09)	3,57 (1,43)
T _{max} (tim)	2,00 (0,25; 5,00)	7,00 (0,25; 24,00)	6,00 (2,00; 12,00)	1,01 (0,50; 4,00)
Slutlig t _{1/2} (tim)	61,5 (13,2)	16,6 (7,67)	15,9 (6,52)	10,9 (3,05)

Förkortningar: AUC_{0-∞} = arean under koncentration-tidskurvan från tid 0 extrapolerad till oändligheten; C_{max} = maximal observerad koncentration; E1 = östron; E2 = estradiol; NET = noretisteron; T_{max} = tid till maximal observerad koncentration; t_{1/2} = halveringstid

Obs! I denna tabell presenteras baslinjejusterade farmakokinetiska parametrar för estradiol och okonjugerat östron. Aritmetiska medelvärden och standardavvikelse visas för alla parametrar utom t_{max}, där

medianvärde och intervall (minimum, maximum) visas. $AUC_{0-\infty}$ presenteras i ng*tim/ml för relugolix och noretisteron och i pg*tim/ml för okonjugerat estradiol och okonjugerat östron. C_{max} presenteras i ng/ml för relugolix och noretisteron och i pg/ml för okonjugerat estradiol och okonjugerat östron.

De farmakokinetiska parametrarna för relugolix, estradiol, totalt östron och noretisteron vid steady state efter peroral administrering av Ryeqo en gång dagligen i 6 veckor till friska premenopausala kvinnor sammanfattas i tabell 10.

Tabell 10. Farmakokinetiska parametrar för multipla doser relugolix, estradiol, totalt östron och noretisteron hos premenopausala kvinnor

	Relugolix	Estradiol	Okonjugerat Östron	Noretisteron
AUC_{0-24} (ng*tim/ml eller pg*tim/ml)	157 (94,7)	784 (262)	4 450 (1 980)	25,5 (11,4)
C_{max} (ng/ml eller pg/ml)	26 (21,4)	46,8 (17,3)	303 (137)	5,21 (1,53)
T_{max} (tim)	3 (0,5; 6)	3 (0,50; 12,00)	4 (1; 8,08)	1 (1; 2)
Effektiv $t_{1/2}$ (tim)	~25	17,1 (4,03)	13,9 (4,14)	8,28 (1,87)

Förkortningar: AUC_{0-24} = arean under koncentration-tidskurvan under ett doseringsintervall (24); C_{max} = maximal observerad koncentration; E1 = östron; E2 = estradiol; NET = noretisteron; t_{max} = tidn till den maximal observerad koncentration.

Obs: Aritmetiska medelvärden och standardavvikelse visas för alla parametrar utom t_{max} , där medianvärde och intervall (minimum, maximum) visas. AUC_{0-24} presenteras i ng*tim/ml för relugolix och noretisteron och i pg*tim/ml för okonjugerat estradiol och okonjugerat östron. C_{max} presenteras i ng/ml för relugolix och noretisteron och i pg/ml för okonjugerat estradiol och okonjugerat östron. Den effektiva halveringstiden för relugolix uppskattas från ackumuleringskvoter baserade på AUC -värden efter administrering av multipla doser relugolix 40 mg.

Absorption

Absorptionen av relugolix efter peroral administrering medieras primärt av effluxtransportören P-gp, för vilken relugolix är ett substrat. Efter peroral administrering absorberas relugolix snabbt och når en initial topp 0,25 timmar efter dosen följt av en eller flera absorptionstoppar upp till 12 timmar efter dosen. Den absoluta biotillgängligheten för relugolix är 11,6 %. När Ryeqo administrerades med en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll minskade $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för relugolix med 38 % respektive 55 % jämfört med på fastande mage.

Efter peroral administrering av en engångsdos Ryeqo på fastande mage ökade koncentrationen av okonjugerat estradiol långsamt och de genomsnittliga koncentrationerna nådde sina toppvärden 8 timmar efter dosen. När Ryeqo administrerades efter intag av en måltid med högt fett- och kaloriinnehåll observerades inga kliniskt betydelsefulla effekter av maten på exponeringen för estradiol eller estradiolmetaboliterna.

Efter peroral administrering metaboliseras noretisteronacetat snabbt i tarm och lever till noretisteron. Efter peroral administrering av engångsdos Ryego på fastande mage var noretisteronkoncentrationerna initialt kvantifierbara en halvtimme efter dosen, och ökade därefter snabbt med medelkoncentrationer som nådde sina toppvärden inom 1 timme.

Effekter av mat

Administrering tillsammans med mat minskade AUC och C_{max} för relugolix med 38 % respektive 55 %, jämfört med på fastande mage; men den minskade exponeringen för relugolix anses inte vara kliniskt betydelsefull. Inga kliniskt betydelsefulla effekter av mat på exponeringen för estradiol, östrogenmetaboliter eller noretisteron observerades.

Distribution

Relugolix är bundet till humana plasmaproteiner till 68-71 %, med ett genomsnittligt blod-plasmaförhållande på 0,78. Estradiol och noretisteron som cirkulerar i blodet binds i samma utsträckning till könshormonbindande globulin (SHBG; 36 % till 37 %) och till albumin (61 %), medan endast cirka 1-2 % är obundna. Värdet av den uppenbara distributionsvolymen (V_z) på 19×10^3 L härledd från den absoluta biotillgänglighetsstudien efter intravenös administrering indikerar att relugolix distribueras i stor utsträckning i vävnader. Distributionen av exogent och endogent estradiol är likartad. Östrogener distribueras i stor utsträckning i kroppen och finns i allmänhet i högre koncentration i könshormonernas målorgan.

Metabolism

In vitro-studier tyder på att de primära CYP-enzymerna som bidrar till den totala nedbrytningen av relugolix i levern genom oxidation var CYP3A4/5 (45 %) > CYP2C8 (37 %) > CYP2C19 (< 1 %) där de oxidativa metaboliterna, metabolit-A och metabolit- B, bildades av CYP3A4/5 respektive CYP2C8.

Nedbrytningen av exogent och endogent estradiol är likartad. Nedbrytningen av estradiol sker huvudsakligen i levern och tarmen men också i målorganen och involverar bildandet av mindre aktiva eller inaktiva metaboliter, inklusive östron, katekolöstrogener och flera östrogensulfater och glukuronider. Östrogener utsöndras med gallan, hydrolyseras och återabsorberas (enterohepatisk cirkulation) och elimineras huvudsakligen via urinen i biologiskt inaktiv form. Oxidationen av östron och estradiol involverar cytokrom P450-enzymerna, huvudsakligen CYP1A2, CYP1A2 (extrahepatiskt), CYP3A4, CYP3A5 samt CYP1B1 och CYP2C9.

De viktigaste noretisteronmetaboliterna är 5-alfa-dihydro-noretisteron-isomerer och tetrahydro-noretisteron-isomerer, vilka huvudsakligen utsöndras i urinen som sulfat- eller glukuronidkonjugat.

Eliminering

Efter att ha absorberats elimineras ungefär 20 % av relugolix i urinen som oförändrad aktiv substans och 80 % elimineras genom metabolism via flera mindre metabola vägar, och/eller utsöndras via gallan som oförändrad aktiv substans. Cirka 38 % av den administrerade dosen utsöndras som metaboliter (andra än metabolit-C) i feces och urin. Metabolit-C bildas av tarmfloran och är den primära metaboliten i feces (51 %) och återspeglar vidare icke-absorberad aktiv substans.

Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden i terminalfasen ($t_{1/2}$) för relugolix, estradiol och noretisteron efter administrering av en Ryeqo-tablett som engångsdos är 61,5 timmar, 16,6 timmar respektive 10,9 timmar. Steady state för relugolix uppnås efter 12 till 13 dagars administrering en gång dagligen. Ackumuleringsgraden för relugolix vid administrering en gång dagligen är ungefär tvåfaldig, vilket återspeglar en effektiv halveringstid på cirka 25 timmar och ger stöd för administrering av relugolix en gång dagligen.

Akkumuleringen av estradiol och noretisteron vid administrering en gång dagligen rapporteras vara 33–47 %. Vid samtidig administrering med relugolix, en svag inducerare av intestinal (presystemisk) CYP3A-medierad metabolism, förväntas ackumuleringen av estradiol vara densamma eller något lägre.

Linjäritet/icke-linjäritet

Relugolix är förknippat med mer än proportionella exponeringsökningar i förhållande till dosen inom dosområdet 1–80 mg. Detta är mest uttalat vid doser över 20 mg och anses vara relaterat till P-gp-mättnaden i tarmkanalen som innebär en ökad peroral biotillgänglighet. Farmakokinetiken för relugolix vid administrering av 40 mg relugolix en gång dagligen är tidsberoende.

Särskilda populationer

De farmakokinetiska parametrarna för en engångsdos skilde sig inte mellan japanska och kaukasiska friska försökspersoner, vilket tyder på att farmakokinetiken för relugolix inte varierar med etnicitet. Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att det inte finns några kliniskt betydelsefulla skillnader i exponeringen för relugolix baserat på ålder, ras eller etnicitet, vikt eller BMI. Eftersom både estradiol och noretisteronacetat är välkända komponenter i hormonella kombinationsläkemedel utfördes inga studier i särskilda populationer.

Nedsatt njurfunktion

Efter administreringen av en engångsdos relugolix 40 mg till patienter med svårt nedsatt njurfunktion ökade $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för relugolix 1,5 gånger respektive 1,1 gång, jämfört med hos friska kontrollpersoner med normal njurfunktion. Efter administreringen av en engångsdos relugolix 40 mg till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ökade både $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för relugolix 1,5 gånger, jämfört med hos friska kontrollpersoner med normal njurfunktion. Lätt nedsatt njurfunktion var ingen signifikant kovariat för någon av de farmakokinetiska parametrarna för relugolix i en populationsfarmakokinetisk modell. Även om försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet) krävs ingen dosjustering av Ryeqo hos patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering). Effekten av terminal njursjukdom, med eller utan hemodialys, på farmakokinetiken för komponenterna i Ryeqo, nämligen estradiol, noretisteron och relugolix, hos premenopausala kvinnor, har inte utvärderats. Det är okänt hur mycket relugolix, estradiol eller noretisteron som avlägsnas genom hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Ryeqo får inte användas till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer). Det krävs ingen dosjustering av Ryeqo för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering). Efter administrering av en engångsdos relugolix 40 mg till patienter med lätt nedsatt leverfunktion minskade $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för relugolix med 31 % respektive 24 %, jämfört med hos friska kontrollpersoner med normal leverfunktion. Efter administrering av en engångsdos relugolix 40 mg till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion minskade $AUC_{0-\infty}$ för relugolix med 5 % medan C_{max} ökade 1,2 gånger jämfört med hos friska kontrollpersoner med normal leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier har inte utförts med relugolix i kombination med estradiol och noretisteronacetat. Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Hos dräktiga kaniner som administrerades peroralt med relugolix under organogenesen observerades spontanabort och total kullförlust vid exponeringsnivåer (AUC) som är jämförbara med dem som uppnås med den rekommenderade humandosen på 40 mg/dag. Inga effekter observerades på den embryofetala utvecklingen hos råtta, dock interagerar inte relugolix med GnRH-receptorerna hos denna art i någon betydande omfattning.

Hos försöksdjur uppvisade estradiol eller estradiolvalerat en embryoletal effekt redan vid relativt låga doser och missbildningar i urogenitalkanalen och feminisering av hanfoster observerades.

Noretisteron, liksom andra gestagener, orsakade virilisering av honfoster hos råtta och apa. Efter höga doser noretisteron observerades embryoletala effekter.

Laktation

Hos lakterande råttor som fick en peroral engångsdos radiomärkt relugolix på 30 mg/kg dag 14 postpartum, återfanns relugolix och/eller regulolixmetaboliter i mjölken 2 timmar efter dosen i koncentrationer som var upp till 10 gånger högre än i plasma. Halterna hade sjunkit till låga nivåer 48 timmar efter dosen. Större delen av den radioaktivitet i mjölken som härrörde från relugolix bestod av oförändrat relugolix.

Miljöriskbedömning

Studier för miljöriskbedömning har visat att relugolix kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (i form av hemihydrat) och 0,5 mg noretisteronacetat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller cirka 80 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnena

Laktosmonohydrat

Mannitol (E421)

Natriumstärkelseglykolat

Hydroxietylcellulosa (E463)

Magnesiumstearat (E572)

Hypromellos typ 2910 (E464)

Titandioxid (E171)

Triacetin (E1518)
Gul järnoxid (E172)

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 2024

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

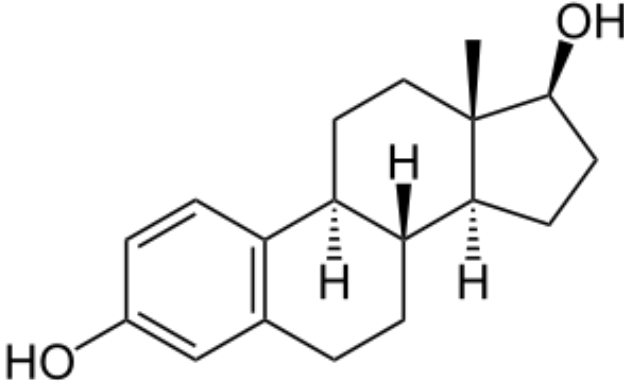
2. The active pharmaceutical ingredients (API)

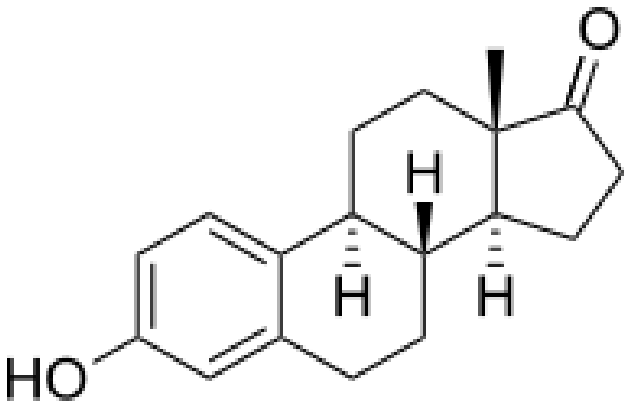
17 β -estradiol is used for hormone replacement therapy of women with menopause complications.

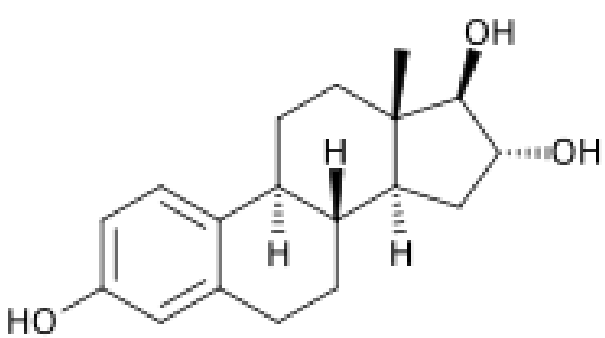
17 β -estradiol is metabolized during human metabolism into the major transformation products estrone, estriol, estrone sulfate and estrone glucuronide (Ref. 31, 48, 65).

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	17β-estradiol (E2)
CAS no.	50-28-2
Molecular structure	

	
Molecular formula	$C_{18}H_{24}O_2$
Molecular weight	272.38 g/mol

Chemical name	Estrone (E1)
CAS no.	53-16-7
Molecular structure	
Molecular formula	$C_{18}H_{22}O_2$
Molecular weight	270.37 g/mol

Chemical name	Estriol (E3)
CAS no.	50-27-1
Molecular structure	
Molecular formula	$C_{18}H_{24}O_3$
Molecular weight	288.38 g/mol

3. Environmental Risk classification (PEC/PNEC ratio)

3.1 Predicted Environmental Concentration (PEC)

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

$$PEC = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) \text{ } \mu\text{g/L, where}$$

A = Total amount of API (kg) sold in Sweden in a given year. The total amount of estradiol (hemihydrate 28.5563 and valerat 16.8744) sold in Sweden in 2022 was 45.43 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 45.43 kg = 14.99 kg
- Estrone: 54% of 45.43 kg = 24.53 kg
- Estriol: 13% of 45.43 kg = 5.91 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 inlet 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 = $10 \cdot 10^6$ (Ref.1)

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: $1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 14.99 \cdot (100 - 40) = 0.0012 \text{ } \mu\text{g/L}$
- PEC for estrone: $1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 24.53 \cdot (100 - 8) = 0.0031 \text{ } \mu\text{g/L}$
- PEC for estriol: $1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 5.91 \cdot (100) = 0.00081 \text{ } \mu\text{g/L}$

3.2 Predicted No Effect Concentration (PNEC)

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

3.2.1 17 β -estradiol

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

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

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

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

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

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

3.2.2 Estrone

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

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

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

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

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

3.2.3 Estriol

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

The No Observed Effect Concentration (NOEC) for induction of vitellogenin, which is considered a chronic eco-toxicity test, is found at 0.0465 $\mu\text{g/l}$ 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: $0.0012/0.0004 = 3.0$
- PEC/PNEC for estrone: $0.0031/0.0005 = 6.2$
- PEC/PNEC for estriol: $0.00081/0.0047 = 0.17$

The total PEC/PNEC ratio for 17 β -estradiol, estrone and estriol is thus 9.4.

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 $\log Pow \geq 4$ or $BCF \geq 500$ are considered to have high potential for bioaccumulation. Valid BCF-data has prevalence above log Pow data. One limitation in the use of log Pow for the estimation of the bioaccumulation potential is that metabolism within the test organism is not considered.

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

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

				measured. The estimated BCF was 174 in males based on the relationship between waterborne and plasma 17 β -oestradiol concentrations in surviving fish from all treatments.	
17 β -estradiol (E2)	BCF	6.5	Larvae and juvenile flounder	Method: no standard followed. The estradiol uptake (through 48 hours) and depuration (through 48 hours) was studied both for larvae and juvenile flounders. Five test concentrations (between 4nM and 1000 nM) and a control was applied in the uptake study. No BCF could be established for females	Ref. 69
17 β -estradiol (E2)	log Klip,w	Varied between 2.29 (vesicle including cholesterol)-3.79 (vesicle including unsaturated acyl chains).	Three types of synthetic membrane liposomes were tested.	Method: no standard followed. The partitioning between water and the synthetic membrane liposomes were measured by equilibrium dialysis	Ref. 87
Estrone (E1)	Log Pow	3.43	n-octanol	Calculation	Ref. 82

Estrone (E1)	BCF	35 (day 21); 29 (day 81); 35 (day 141)	High-back crucian carp (<i>Carassius auratus</i>)	No standard followed. 200 juvenile caged fish were exposed to wastewater 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 E1 by the <i>D. magna</i> . was measured at 4, 16, and 24 h and the final concentration of E1 in the pond water was analyzed by LC/MS at each time point. The experiment was repeated at a lower concentration of E1 (40mg/L) and uptake in the <i>D. magna</i> and concentration of E1 in the water was determined after 4 h. All bioconcentration experiments were carried out in triplicate.	Ref. 38
	log Klip,w	Varied between 2.45 (vesicle including cholesterol)-3.92 (vesicle including unsaturated acyl chains).	Three types of synthetic membrane liposomes were tested.	Method: no standard followed. The partitioning between water and the synthetic membrane	Ref. 87

				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 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 v.3.0.
2. D'Ascenzo G., A. Di Corcia, A. Gentili, R. Mancini, R. Mastropasqua, M. Nazzari, et al. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. Sci. Total Environ, 301 (2003), pp. 199-209
3. DHI (2001): Litteratur-review over økotoksikologiske data for østradiol og østron. November 2001. Udført af DHI. (only in Danish)

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

Data references

12. Adler P., Th. Steger-Hartmann, W. Kalbfuß (2001): Vorkommen natürlicher und synthetischer östrogen 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 17b-estradiol on reproduction of Java medaka (*Oryzias javanicus*), a new test fish. *Mar Poll Bull* 51: 708-714.
41. Imai S, Koyama J, Fujii K. 2007. Effects of estrone on full life cycle of Java medaka (*Oryzias javanicus*), a new marine test fish. *Environ Toxicol Chem* 26:726-731.
42. Jukosky J A Watzin M C, Leiter J C (2008a): The effects of environmentally relevant mixtures of estrogens on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) reproduction. *Aquatic Toxicology* 86:323-331.
43. Kang I J, Yokota H, Oshima Y, Tsuruda Y, Yamaguchi T, Maeda M, Imada N, Tadokoro H, Honjo T (2002): Effect of 17-beta-estradiol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 47(1): 71-80.
44. Kashiwada et al. (2002): Fish test for endocrine disruption and estimation of water quality of Japanese rivers. *Water Research* 36: 2161-2166.
45. Kloas W, Lutz I and Einspanier R (1999): Amphibians as a model to study endocrine disruptors: II. Estrogenic activity of environmental chemicals in vitro and in vivo. *Science of The Total Environment* 225: 59-68.
46. Kramer V J, Miles-Richardson S, Pierens S L, Giesy J P (1998): Reproductive impairment and induction of alkaline-labile phosphate, a biomarker of estrogen exposure, in fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to waterborne 17-beta-estradiol. *Aquatic Toxicology* 40(4): 335-360.

47. Kramer V.J., Miles-Richardson S., Pierens S.L. and Giesy J.P. (1998). "Reproductive impairment and induction of alkaline-labile phosphate, a biomarker of estrogen exposure, in fathead minnows (*Pimephales promelas*) Exposed to waterborne 17[β]-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 Fluvialtilis*) 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 17b-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 17β-estradiol, estrone, 17α-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 17β-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 17β-estradiol in aquatic sediment systems. DHI GLP report. 2011.03.31

87. Yamamoto Hiroshi and Howard M. Liljestrand (2004): Partitioning of Selected Estrogenic Compounds between Synthetic Membrane Vesicles and Water: Effects of Lipid Components.

Appendix

Nitrification inhibition test with activated sludge:

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

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

Biodegradation test of 17 β -estradiol:

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

* Results according to OECD Guideline no. 302A:

- The total ¹⁴C-concentration decreased by 70% of the initial added ¹⁴C within the first 45 minutes of the test period
- During the first 45 minutes of the test period, a 1. order rate constant was estimated at $2.2 \pm 0.2 \text{ L} \cdot \text{day}^{-1} \cdot \text{gSS}^{-1}$ for the total test substance concentrations > 2.5 μ g E2/L

- During the test period from 3-48 hours, a 1. order rate constant was estimated at $0.031 \pm 0.003 \text{ L*day}^{-1}*\text{gSS}^{-1}$ 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 Reproduction Test", March 2000 and in agreement with the existing OECD Guideline No. 220: Enchytraeid Reproduction Test	50-1,000 mg/kg soil d.w. 21 days	Adult mortality Inhibition of reproduction Changes in behaviour and/or morphology	> 1,000 mg/kg	Ref. 28

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

Derivation of PNEC for 17 β -estradiol

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

Specie Group	Organism	Effect	Duration	End-Point	Value ($\mu\text{g/L}$)	KLIMISH Score	Reference
Short Term Data							
Algae	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	Growth (GLP)	72 h	EC50	>3100	1	Ref. 66
Invertebrate	<i>Acartia tonsa</i>	Mortality	48 h	EC50	>1000	2	Ref. 13
Fish	<i>Cyprinus carpio</i>	VTG induction in hepatocytes	3 d	EC50	24.52	2	Ref. 67
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortality	96 h	LC50	>500	1	Ref. 65
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	VTG induction in hepatocytes	3 d	EC50	7.08	2	Ref. 67
Fish			72 h	LC50	460	2	Ref. 44

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

		altered gonadal histology, secondary sexual characteristics					
Fish	<i>Danio rerio</i>	reproduction	200 d	NOEC	≤0.005	2	Ref. 56
Fish	<i>Danio rerio</i>	Egg number in the clutch and hatching	21 d	NOEC	0.087	2	Ref. 71
Fish	<i>Gabiocypris rarus</i>	sex ratio	21 d	LOEC	0.025	2	Ref. 51
Fish	<i>Gabiocypris rarus</i>	sex ratio	21 d	NOEC	0.005	2	Ref. 51
Fish	<i>Gambusia holbrooki</i>	reproductive success	84 d	LOEC	0.02	2	Ref. 31
Fish	<i>Gambusia holbrooki</i>	reproductive success	84 d	NOEC	0.1	2	Ref. 31
Fish	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	egg production	14 d	LOEC	0.3	2	Ref. 61
Fish	<i>Melanotaenia fluviatilis</i>	egg production	14 d	NOEC	0.1	2	Ref. 61
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Sperm volume, sperm density and fertilization success	35-50 d	LOEC	0.001	2	Ref. 48
Fish	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Sperm volume, sperm density and fertilization success	35-50 d	NOEC	0.0005	2	Ref. 48
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Fertility of the eggs	187 d	LOEC	0.016	2	Ref. 40
Fish	<i>Oryzias javanicus</i>	Fertility of the eggs	187 d	NOEC	0.0095	2	Ref. 40
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Gender shift (testis-ova)	90 d	LOEC	0.1	2	Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	Gender shift (testis-ova)	90 d	NOEC	0.01	2	Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	total study	90 d	LOEC	0.004	3	Ref. 55
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	total study	90 d	NOEC	0.0004	3	Ref. 55

Fish	<i>Oryzias latipes</i>	feminization	200-300 d	NOEC	0.1	2	Ref. 74
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	reduced fertility	59 d	NOEC	0.0029	2	Ref. 71
Fish	<i>Oryzias latipes</i>	feminization	28 d	LOEC	≤0.01	2	Ref. 57
Fish	<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 and weight gain	91 d	NOEC	>0.008	1	Ref. 65
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	reduced egg production	19 d	EC10	0.0066	2	Ref. 46
Fish	<i>Pimephales promelas</i>	reproduction , reduced egg production	21 d	NOEC	0.044	3	Ref. 86
Fish	<i>Poecilia reticulata</i>	Feminization (GSI, sex ratio)	90 d	LOEC	0.5	2	Ref. 81
Fish	<i>Poecilia reticulata</i>	Feminization (GSI, sex ratio)	90 d	NOEC	0.1	2	Ref. 81
Fish	<i>Pomatoschistus minutus</i>	reproduction	240 d	NOEC	0.097	2	Ref. 62
Fish	<i>Thymallus thymallus</i>	Sperm volume, motility of sperm	50 d	LOEC	≥0.001	2	Ref. 48

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

Chronic toxicity data for 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.

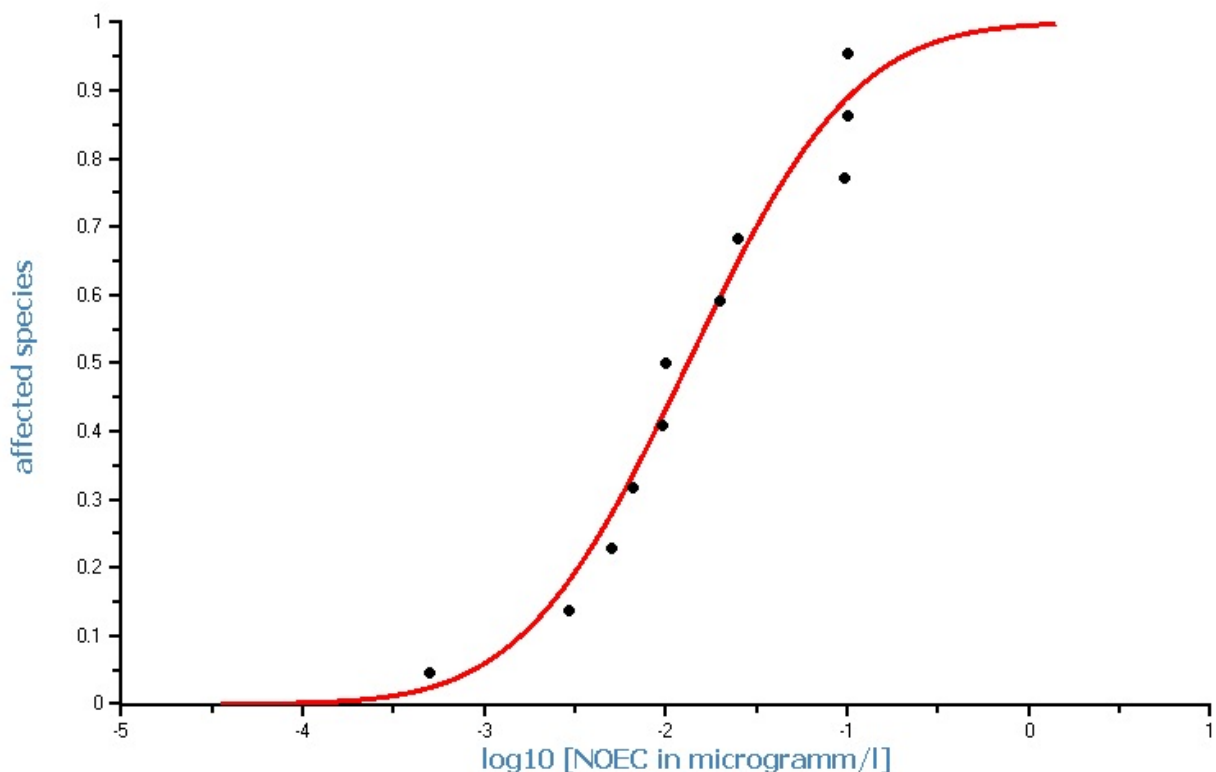
- a fish species
- a second family in the phylum Chordata
- a crustacean
- an insect
- a family in a phylum other than Arthropoda or Chordata
- a family in any order of insect or any phylum not represented
- algae
- a higher plant

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		Mortality	10 d	LC50	≥100		Ref. 31

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

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

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

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

Derivation of PNEC for estriol

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

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

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

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

(GSI), and changes of Vtg-I and ER α genes in livers of the fish exposed to estriol for 90 days were determined. Embryos less than 4 h post-fertilization were used in the exposure experiments. The embryos were exposed to nominal estriol concentrations of 5, 50, 500 and 5000 ng/L in charcoal-dechlorinated tap water for 15 days. Each exposure level had 3 replicate test concentrations with 30 embryos per replicate. In addition, solvent controls (SC) were included in the experimental design. The embryos in each group were placed in a glass dish and incubated on a 16:8 h light: dark photoperiod cycle at 25 \pm 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: Användning av noretisteron har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

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 2024

This document includes environmental risk assessment of norethisterone acetate (NETA) in pharmaceutical products marketed in Sweden in 2024. The risk assessment is performed in accordance with the FASS.se guidelines on environmental classification of pharmaceuticals (ref. 1).

1. Norethisterone acetate (NETA)

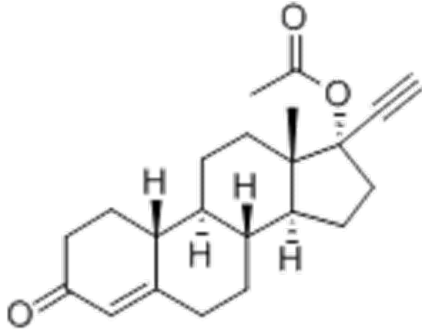
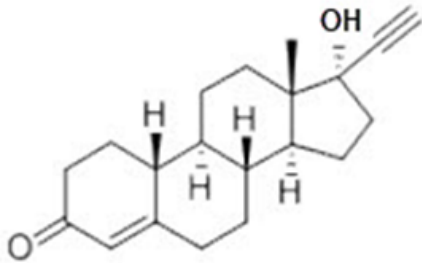
- **Environmental risk:** The risk quotient (PEC/PNEC) for NETA was calculated at 4.7.
- **Degradation:** NETA is potentially persistent in the environment.
- **Bioaccumulation:** NETA has low potential for bioaccumulation.
- **PBT/vPvB assessment:** NETA does not meet the criteria for classification as a PBT or vPvB substance.

Based on the available test data the following environmental risk phrase should be applied to pharmaceutical products containing NETA according to the criteria in ref. 1:

"Use of Norethisterone (acetate) has been considered to result in moderate environmental risk".

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 (NET, CAS no. 68-22-4) which belongs to the class of steroid hormones. As NETA is completely and rapidly deacetylated to NET after oral administration, it is considered very reasonable to assume that the environmental toxicity of NETA can well be assessed by using environmental toxicity data on NET, possibly adjusting for the differences in molar masses by multiplying the effect concentration of NET with 1.14 (molar mass ratio).

Chemical name	Norethisterone Acetate (NETA)	Norethisterone (NET), Norethindrone
CAS no.	51-98-9	68-22-4
Molecular structure		
Molecular formula	C ₂₂ H ₂₈ O ₃	C ₂₀ H ₂₆ O ₂
Molecular weight	340.46 g/mol	299.43 g/mol
Water solubility	4.4 mg/L at 20°C	5.6 mg/L at 25°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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC}_{\text{Surface water}} = 0.0022 \mu\text{g/L}$$

where:

- A = 16.04 kg (total amount of API, including norethisterone (0.5587 kg) and norethisterone acetate (15.4839 kg), sold in Sweden in year 2023, data from IQVIA and provided by LIF). 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 = $10 \cdot 10^6$
- 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, even though it is recognised that NETA is primarily excreted as metabolites (see section 5). However, no environmental toxicity data are available for the metabolites, thus the metabolites are assumed equally environmental toxic as NETA.
- no removal in wastewater treatment plants.

2.2. Predicted No Effect Concentration (PNEC)

2.2.1 Ecotoxicological studies

Algae (Desmodesmus subspicatus) (Ref. 4):

Acute toxicity

EC₅₀ (growth inhibition) = 0.4 mg NETA/L biomass; 0.6 mg NETA/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 algae *Desmodesmus subspicatus*.

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

Acute toxicity

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

Chronic toxicity

Chronic toxicity of NET was assessed in a semi-static test according to the standard protocol for *Daphnia magna* reproduction test (OECD 211), ref. 14. Daphnids were exposed to three different concentrations of NET: 20, 100 and 500 ppb during 25 days (standard duration 21 days). During the chronic toxicity test, the green algae *Scenedesmus sp.* was supplied with the concentration of 5×10^4 cells/ml every second day. The number of offspring, reproduction frequency, number of moltings, sex ratio of offspring, and presence of a resting egg were checked as endpoints. No deviations from the controls were observed for the included endpoints at the highest test concentration. Thus, the NOEC was determined at $> 500 \mu\text{g NET/L} = (>0.5 \text{ mg NET/L})$.

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

Fish:

Acute toxicity:

The DK QSAR database, ref. 15, predicted acute toxicity for NETA: LC50 (Fathead minnow, 96hr): 1.03 mg NETA/L.

This predicted LC50 is the average of two QSAR model predictions: Leadscope (1.02 mg NETA/L) and SciQSAR (1.03 mg NETA/L). Thus, the two models predict very comparable LC50 values.

Chronic toxicity

The below table summarizes identified studies on the chronic toxicity of NET/NETA to fish. All identified studies are carried out for NET. The lowest NOEC is identified at $0.0041 \mu\text{g NET/L}$ (measured) corresponding to for the 28-days reproductive fish study on effects on fish egg production.

Substance	Effects	Result	Specie	Method	Reference
NET	Survival and growth	NOEC (survival): 1.5 $\mu\text{g NET/L}$ NOEC (growth): 0.37 $\mu\text{g NET/L}$ LC50: $>14.8 \mu\text{g NET/L}$ Based on measured concentrations.	Fathead minnow	Not a guideline study Early Life-Stage Toxicity study Survival and growth were used to assess chronic toxicity in a 28 days post hatch test	11

Substance	Effects	Result	Specie	Method	Reference
				Nominal test concentrations: 10, 1, 0.5, 0.25, and 0.125 µg/L	
NET	ED	NOEC (egg production): 0.0041 µg NET/L (measured), 0.005 µg NET/L (nominal)	Japanese medaka	Not a guideline study Short-term reproductive test over 28 days (semi-static with daily renewal). 42 reproducing fish pairs were selected after a 14 days preexposure period and used in test. The fish pairs were assigned into one of seven exposure concentrations: 1, 5, 25, 125, 625 ng/L NET. Fecundity was monitored daily.	12
NET	ED	NOEC (egg production): <0.0012 µg NET/L (no significant effects were found at 10 ng NET/L, however significant effects were observed at 1 ng NET/L). This makes the interpretation of the study results uncertain, and the study is not included in the PNEC-derivation. N O E C (masculinization	Fathead minnow	Not a guideline study The test took place in sets of tanks - each containing one male and one female fish The experiment consisted of a 21-day pre-exposure period, a 3-day transition (when dosing of NET was started to ensure tanks were at steady state), and a	12

Substance	Effects	Result	Specie	Method	Reference
		of female fish): <0.0012 µg NET/L based on measured concentrations.		further 21 days of exposure to NET. Test concentrations were 1, 10, 100 ng NET/L (6 pairs of fish for each test concentration). Studied effects: spawning and secondary sexual characteristics were also noted, including tubercle (presence/absen ce) and dorsal fin spot (presence/absen ce)	
NET	ED	NOEC (plasma, t hyroxine): 0.007 - 0.084 µg NET/L NOEC (brain, thyrotropin and corticotropin releasing factor): 0.084 µg NET/L NOEC (brain, thyroid stimulating horm one) 0.007 µg NET/L NOEC (brain, disruption of HPT -axis related gen es): 0.007 - 0.81 µg NET/L based on measured concentrations.	<i>Zebrafish (Danio rerio)</i>	Adult zebrafish (5 months old) were randomly selected and exposed to solvent control and three nominal concentrations of NET (10, 100 and 1000 ng/L) for 90 days. Each treatment concentration had three replicate tanks, with 8 females and 8 males in each tank. Plasm a from pooled blood samples from the tail vein from 8 females and 8 males in each replicate was extracted for the	13

Substance	Effects	Result	Specie	Method	Reference
				determination of thyroid hormone concentrations. The brain and head (containing thyroid follicle, but without brain tissue) from 5 females and 5 males in each replicate were pooled and preserved for subsequent transcriptional analysis.	

Bacteria (Pseudomonas putida) (Ref. 5):

Acute toxicity:

EC₅₀ (growth inhibition) = no inhibition at saturated concentration (ca. 7.8 mg NETA/L) (Schering method no. TX.ME.572.3 and DIN 38412 L8, March 1991)

Chronic toxicity

No data available.

The acute toxicity studies showed high acute toxicity of NETA/NET to algae and fish and medium toxicity to crustaceans.

No NOEC for algae is available. As NETA/NET is a hormone, fish is expected to be the most sensitive taxonomic group, which also available data for chronic toxicity indicate. The lowest NOEC for fish is identified at 0.0041 µg NET/L (egg production), which indeed is several factors lower than the NOEC of 0.5 mg NET/L for *Daphnia magna*.

The regulatory default standard AF of 10 was used for the derivation of PNEC, which is applicable when there are chronic aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustaceans, and fish).

$$PNEC = 0.0041 \mu\text{g NET/L} \times 1.14/10 = 0.00047 \mu\text{g NETA/L.}$$

2.3. Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with 0.0022 µg/L / 0.00047 µg/L = 4.7.

Justification of chosen environmental risk phrase:

A risk quotient between 1 and 10 qualifies for the phrase "Use of Norethisterone (acetate) has been considered to result in moderate environmental risk".

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 not readily biodegradable. It cannot be excluded that NETA is potentially persistent in the aquatic environment according to ref. 1.

4. 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
NETA	Log Pow	3.7	-	Measured	8
NET	Log Pow	2.7	-	Measured, OECD Guideline 117	16
NET	BCF	Muscle tissue BCF_k : 7.1 BCF_p : 4.5 Lipid normalized: 186 Brain tissue BCF_k : 7.4 BCF_p : 4.9 Lipid normalized: 40 Gill tissue BCF_k : 11 BCF_p : 7.5 Lipid normalized: 74 Plasma tissue	<i>Channel Catfish</i> (<i>Ictalurus punctatus</i>)	Measured, flow-through, 7 d uptake period, depuration period 1 week – both shorter than the OECD 305 recommended durations of 28 days uptake duration and 14 days depuration duration. NAT concentration 100 µg/L at which no effects from NAT was observed. Initial f	10

Substance	Parameter	Result	Specie	Method	Reference
NETA	Log Pow	3.7	-	Measured	8
		BCF _k : 13 BCF _p : 11 Liver tissue BCF _k : 41 BCF _p : 25 Lipid normalized: 252		ish loading rate: approx. 25 g fish per L, which is above the OECD 3 0 5 recommended loading range of 0.1 - 1 g fish/L. Concentrations measured in both muscle, brain, gill, plasm a and liver cells.	
NET	BCF	Muscle tissue BCF _k : 2.6 BCF _p : 4.7 Kidney tissue BCF _k : 27 BCF _p : 7.5 Liver tissue BCF _k : 9.3 BCF _p : 16	<i>Fathead minnow</i> (<i>Pimephales</i> <i>promelas</i>)	Measured, flow-through, 28 d uptake period, depuration period 14 days - in agreement with the OECD 3 0 5 recommended durationa. NAT concentration 50 µg/L at which no effects from NAT was observed. Ini tial fish loading rate: approx. 4 g fish per L, which is above the OECD 305 recommended loading range of 0.1 - 1 g fish/L. Concentrations measured in both muscle, brain, gill, plasm a and liver cells.	10

Bioconcentration factor (BCF):

No data on measured BCF is found for NETA but for NET, where the BCF for NET has been measured in different tissues in fathead minnow and channel catfish. As NETA is completely and rapidly deacetylated to NET after oral administration, and as NET has a very low measured BCF below 500 of it is considered acceptable to conclude NETA has a low potential for bioaccumulation.

Partitioning coefficient:

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

Since $\text{LogP}_{\text{ow}} < 4$ and since the BCF most likely is below 500, NETA is assessed to have a low potential for bioaccumulation according to ref. 1.

5. Excretion

NET/NETA undergoes extensive biotransformation, primarily via reduction, followed by sulfate and glucuronide conjugation. The majority of metabolites in the circulation are approximately equal amounts of sulfates and glucuronides sulfates.

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 v3.0.
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/information_requirements_en.htm
10. Nallani Gopinath C., Peter M. Paulos, Barney J. Venables, Regina E. Edziyie, Lisa A. Constantine and Duane B. Huggett (2012): Tissue-Specific Uptake and Bioconcentration of the Oral Contraceptive Norethindrone in Two Freshwater Fishes. Arch. Environ. Contam. Toxicol. (2012) 62:306–313. DOI 10.1007/s00244-011-9691-x.
11. Overturf M. D. , C. L. Overturf, D. Baxter, D. N. Hala, L. Constantine, B. Venables and D. B. Huggett (2011): Early Life-Stage Toxicity of Eight Pharmaceuticals to the Fathead Minnow, *Pimephales promelas*. Arch Environ Contam Toxicol (2012) 62:455–464.
12. Paulos P, Runnalls TJ, Nallani G, La Point T, Scott AP, Sumpter JP, Huggett DB. (2010). Reproductive responses in fathead minnow and Japanese medaka following exposure to a synthetic progestin, norethindrone. Aquat Toxicol 99:256–262.
13. Liang Yan-Qiu, Wenqiang Xu, Xingyi Liang, Zhanxin Jing, Chang-Gui Pan and Fei Tian (2020): The synthetic progestin norethindrone causes thyroid endocrine disruption in adult zebrafish. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, Volume 236, October 2020, 108819.

14. Goto, T., and J. Hiromi (2003): Toxicity of 17alpha-Ethynylestradiol and Norethindrone, Constituents of an Oral Contraceptive Pill to the Swimming and Reproduction of Cladoceran *Daphnia magna*, with Special Reference to Their Synergetic Effect. *Mar. Pollut. Bull.* 47(1-6): 139-142.
15. Danish (Q)SAR database. <https://qsar.db.food.dtu.dk/db/index.html>
16. REACH registration dossier for Norethisterone.
<https://echa.europa.eu/sv/information-on-chemicals/registered-substances/-/disreg/substance/external/10>

Relugolix

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av relugolix kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att relugolix är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Relugolix har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.001734 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 12.6572 kg (total sold amount relugolix in Sweden year 2023, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

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

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

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

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of relugolix is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) at the time of registration was below the action limit 0.01 $\mu\text{g/L}$.

Degradation

Justification of chosen degradation phrase:

The potential for persistence of relugolix cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

ACD/LogD (pH 7.4) = 1.73 (Ref II). Predicted data, method unknown.

Since $\log \text{Dow} < 4$ at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- II. Royal Society of Chemistry. Chemspider.
<https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.8524431.html>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Ljusgul till gul, filmdragerad rund tablett på 8 mm märkt med "415" på ena sidan och slät på den andra sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 40 mg/1 mg/0,5 mg Ljusgul till gul, filmdragerad rund tablett på 8 mm märkt med "415" på ena sidan och slät på den andra sidan.

28 tablett(er) blister, 1099:13, F

1 x 28 tablett(er) burk, 1099:13, F

3 x 28 tablett(er) burk, 3043:26, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 40 mg/1 mg/0,5 mg