|  |  |
| --- | --- |
| **estradiol, dydrogestérone**   | **PHARMACOCINÉTIQUE**  |

***Estradiol :***

*Absorption :*

L'absorption de l'estradiol dépend de la taille des particules : l'estradiol micronisé est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de l'estradiol (E2), de l'estrone (E1) et du sulfate d'estrone (E1S) après administration d'une dose unique, pour 1 mg et 2 mg d'estradiol :

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|    | E2  | E1  |    | E1S  |
| *Estradiol/dydrogestérone 1 mg/10 mg*  |
| Cmax (pg/ml)  | 71  | 310  | Cmax (ng/ml)  | 9,3  |
| ASC0-24 (pg.h/ml)  | 725  | 4767  | ASC0-24 (ng.h/ml)  | 113  |
| *Estradiol/dydrogestérone 2 mg/10 mg*  |
| Cmax (pg/ml)  | 45  | 354  | Cmax (ng/ml)  | 18,5  |
| ASCt (pg.h/ml)  | 1289  | 8649  | ASC0-24 (ng.h/ml)  | 285  |

*Distribution :*

Les estrogènes sont retrouvés sous forme libre ou faiblement liés à l'albumine sérique par une liaison non spécifique ou spécifiquement liés à la SHBG (sex-hormone binding globulin) avec une forte affinité.

Le pourcentage de liaison avec la SHBG varie entre 9 et 37 % chez les femmes en préménopause et entre 23 et 53 % chez les femmes en ménopause confirmée recevant des estrogènes conjugués.

*Métabolisme :*

Après administration orale, l'estradiol est en grande partie métabolisé. Les principaux métabolites non conjugués et conjugués sont l'estrone et le sulfate d'estrone. Ces métabolites peuvent contribuer à l'effet estrogénique, à la fois directement et après transformation en estradiol. Le sulfate d'estrone peut subir un premier passage hépatique.

*Élimination :*

Les principaux composés retrouvés dans les urines sont les glucuronides d'estrone et d'estradiol. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 16 heures.

Les estrogènes sont excrétés dans le lait maternel.

*Dose-dépendance et temps-dépendance :*

Après administration orale journalière de Estradiol/dydrogestérone , les concentrations en estradiol ont atteint l'état d'équilibre après 5 jours.

Généralement, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en 8 à 11 jours.

***Dydrogestérone :***

*Absorption :*

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement absorbée avec un Tmax compris entre 0,5 et 2,5 heures. La biodisponibilité absolue de la dydrogestérone (dose orale de 20 mg versus une perfusion intraveineuse d'une dose de 7,8 mg) est de 28 %.

Le tableau ci-après mentionne la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de la dydrogestérone (D) et de la dihydrodydrogestérone (DHD) après administration d'une dose unique.

|  |
| --- |
| Dydrogestérone 10 mg :  |
|    | D  | DHD  |
| Cmax (ng/ml)  | 2,10  | 53,0  |
| ASCinf (ng.h/ml)  | 7,72  | 322,0  |

*Distribution :*

Après administration intraveineuse de dydrogestérone, le volume de distribution à l'état d'équilibre est approximativement de 1400 litres. La dydrogestérone et la DHD sont liées à plus de 90 % aux protéines plasmatiques.

*Métabolisme :*

Après administration orale, la dydrogestérone est rapidement métabolisée en DHD. Les concentrations du principal métabolite, la 20 alpha-dihydrodydrogestérone (DHD) atteignent un pic environ 1,5 heure après l'administration. Les concentrations plasmatiques de DHD sont considérablement plus élevées que celles de la dydrogestérone. Les rapports DHD/dydrogestérone pour l'aire sous la courbe (ASC) et la Cmax sont respectivement de l'ordre de 40 et 25. Les demi-vies moyennes d'élimination de la dydrogestérone et de la DHD varient respectivement entre 5 et 7 heures et entre 14 et 17 heures. Tous les métabolites formés conservent la configuration en 4,6-diène-3-one ; il n'y a pas d'hydroxylation en 17alpha. Ceci explique l'absence d'activité estrogénique et androgénique de la dydrogestérone.

*Élimination :*

Après administration orale de dydrogestérone marquée, en moyenne 63 % de la dose est excrétée dans les urines. La clairance plasmatique totale est de 6,4 l/min. L'élimination est complète en 72 heures. La DHD est présente dans l'urine principalement sous forme glucuroconjuguée.

*Dose-dépendance et temps-dépendance :*

Les pharmacocinétiques des doses uniques et répétées par voie orale sont linéaires sur l'intervalle de concentrations de 2,5 à 10 mg. La comparaison de la cinétique des doses uniques et répétées montre que les pharmacocinétiques de la dydrogestérone et de la DHD ne sont pas modifiées après administration répétée. L'état d'équilibre était atteint après 3 jours de traitement.