

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVADENE 1 mg/0,025 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé beige

Estradiol 1,000 mg
Sous forme d'estradiol hémihydraté 1,033 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Comprimé bleu

Estradiol 1,000 mg
Sous forme d'estradiol hémihydraté 1,033 mg
Gestodène 0,025 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient:

Lactose 47,690 mg
Sous forme de lactose monohydraté 50,200 mg

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Beige, rond à face convexe, marqué «LK».

Bleu, rond à face convexe, marqué «LT».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

([Voir également la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi](#)).

L'expérience de ce traitement chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Traitement séquentiel continu.

AVADENE 1 mg/0,025 mg est une association continue séquentielle d'un estrogène et d'un progestatif. L'estrogène est administré tout au long du cycle. Le progestatif est associé de façon séquentielle pendant 12 jours du cycle.

Le schéma thérapeutique est le suivant:

Prendre un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs dans l'ordre suivant:

- du 1^{er} au 16^{ème} jour, un comprimé beige (estradiol);
- du 17^{ème} au 28^{ème} jour, un comprimé bleu (associant estradiol et gestodène).

A la fin des 28 jours, poursuivre directement le traitement avec la plaquette suivante de 28 comprimés, sans interruption de traitement entre les plaquettes.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un peu de liquide. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, de préférence toujours à la même heure.

En règle générale, le traitement des symptômes climatériques doit être commencé avec AVADENE 1 mg/0,025 mg. Si, après quelques semaines de traitement, les symptômes ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante, le traitement peut être remplacé par AVADENE 2 mg/0,050 mg.

La prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, chez la femme présentant un risque accru de fracture ostéoporotique doit prendre en compte les résultats escomptés sur la masse osseuse qui sont dose-dépendants ([voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques](#)), ainsi que la tolérance individuelle du traitement.

S'il s'agit d'une première prescription chez les femmes n'ayant jamais pris de THS ou s'il s'agit d'un relais d'un THS combiné continu, le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle.

Par contre, s'il s'agit d'un relais d'un THS séquentiel, le traitement doit être commencé le lendemain de la fin du traitement précédent.

Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible ([voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi](#))

Oubli d'un comprimé:

En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dans les 12 à 24 heures suivant l'heure habituelle de la prise. Si le traitement est interrompu pendant une période plus longue, des saignements irréguliers peuvent se produire.

Populations à risque:

[Voir rubriques 4.3 Contre-indications](#) et [4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi](#).

Sujets âgés:

Il existe peu de données cliniques sur le traitement des femmes âgées.

4.3. Contre-indications

Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein;

- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple: cancer de l'endomètre);
- Hémorragie génitale non diagnostiquée;
- Hyperplasie endométriale non traitée;
- Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire);
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (exemple: angor, infarctus du myocarde);
- Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques;
- Hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients;
- Porphyrurie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans l'indication du traitement des symptômes de la ménopause, un THS ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois par an.

Le THS peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Examen clinique et surveillance

Avant de débiter ou de recommencer un traitement hormonal substitutif (THS), il est indispensable d'effectuer un examen clinique et gynécologique complet (y compris le recueil des antécédents médicaux personnels et familiaux), en tenant compte des contre-indications et précautions d'emploi. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, leur nature et leur fréquence étant adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées du type d'anomalies mammaires pouvant survenir sous traitement; ces anomalies doivent être signalées au médecin traitant (voir paragraphe « cancer du sein » ci-dessous). Les examens, y compris une mammographie, doivent être pratiqués selon les recommandations en vigueur, et adaptés à chaque patiente.

Conditions nécessitant une surveillance

Si l'une des affections suivantes survient, est survenue précédemment, et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les affections suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours du traitement par AVADENE 1 mg/0,025 mg, comprimé pelliculé, en particulier:

- léiomyome (fibrome utérin) ou endométriose;
- antécédent ou présence de facteurs de risque thrombo-emboliques (voir ci-dessous);
- facteurs de risque de tumeurs estrogéno-dépendantes, par exemple: 1^{er} degré d'hérédité pour le cancer du sein;
- hypertension artérielle;
- troubles hépatiques (par exemple: adénome hépatique);
- diabète avec ou sans atteinte vasculaire;
- lithiase biliaire;
- migraines ou céphalées sévères;
- lupus érythémateux disséminé;
- antécédent d'hyperplasie endométriale (voir ci-dessous);
- épilepsie;
- asthme;
- otospongiose.

Arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants:

- ictère ou altération de la fonction hépatique;
- augmentation significative de la pression artérielle;
- céphalée de type migraine inhabituelle;
- grossesse.

Hyperplasie endométriale

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'estrogènes seuls ([voir rubrique 4.8 Effets indésirables](#)). Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

Des métrorragies et des "spottings" peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

Cancer du sein

Une étude randomisée versus placebo, la « Women's Health Initiative Study (WHI) » et des études épidémiologiques, incluant la « Million Women Study (MWS) », ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des estrogènes seuls, des associations estro-progestatives, ou la tibolone ([voir rubrique 4.8 Effets indésirables](#)).

Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux estrogènes conjugués équins (CEE) ou à l'estradiol (E₂) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous estrogènes conjugués équins et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

Les THS, particulièrement les traitements combinés estrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

Accidents thrombo-emboliques veineux

- Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents thrombo-emboliques veineux sur une période de 5 années est estimé à 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 8 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes en bonne santé utilisant un THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 2 et 6 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 5 et 15 (meilleure estimation = 9) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.
- Les facteurs de risque reconnus d'accidents thrombo-emboliques veineux sont: antécédents personnels ou familiaux, obésité sévère (IMC > 30 kg/m²), lupus érythémateux disséminé (LED). En revanche, il n'existe aucun consensus sur le rôle possible des varices sur le risque thrombo-embolique veineux.
- Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thrombo-embolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque. Les antécédents personnels ou familiaux d'accidents thrombo-emboliques ou d'avortements spontanés à répétition doivent être recherchés afin d'éliminer toute thrombophilie sous-jacente. Chez ces patientes, l'utilisation d'un THS est contre-indiquée jusqu'à ce qu'une évaluation précise des facteurs thrombophiliques soit réalisée ou qu'un traitement anticoagulant soit instauré. Chez les femmes déjà traitées par anticoagulants, le rapport bénéfice/risque d'un THS doit être évalué avec précaution.
- Le risque d'accident thrombo-embolique veineux peut être transitoirement augmenté en cas d'immobilisation prolongée, de traumatisme important ou d'intervention chirurgicale importante. Afin de prévenir tout risque thrombo-embolique veineux post-opératoire, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées.

En cas d'immobilisation prolongée ou en cas d'intervention chirurgicale programmée, en particulier abdominale ou orthopédique au niveau des membres inférieurs, une interruption provisoire du traitement doit être envisagée 4 à 6 semaines avant l'intervention. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

- La survenue d'un accident thrombo-embolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin.

Maladie coronarienne

Les études randomisées contrôlées n'ont pas mis en évidence de bénéfice cardiovasculaire lors d'un traitement continu combiné associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Deux grandes études cliniques: WHI et HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) montrent une possible augmentation du risque de morbidité cardiovasculaire pendant la première année d'utilisation, et aucun bénéfice global. Peu de données issues d'études randomisées contrôlées sont disponibles sur les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des autres THS. De ce fait, il n'est pas certain que ces résultats s'appliquent également à ces spécialités.

Accidents vasculaires cérébraux

Une importante étude clinique randomisée (étude WHI) a montré, une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (critère secondaire) chez des femmes en bonne santé recevant un traitement combiné continu associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone. Chez les non utilisatrices, le nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux sur une période de 5 années est estimé 3 pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et à 11 pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. Chez les femmes recevant une association d'estrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est estimé entre 0 et 3 (meilleure estimation = 1) pour 1 000 femmes âgées de 50 à 59 ans et entre 1 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 1 000 femmes âgées de 60 à 69 ans. L'effet sur le risque d'accident vasculaire cérébral des autres spécialités indiquées dans le THS est inconnu.

Cancer des ovaires

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un estrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS estroprogestatif n'est pas connu.

Autres précautions d'emploi:

- Les estrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.
- Les patientes en insuffisance rénale terminale doivent également être étroitement surveillées en raison de l'augmentation possible des taux circulants des principes actifs d'AVADENE.
- Les femmes avec une hypertriglycémie préexistante doivent être étroitement surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.
- De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous estrogénothérapie.
- Au cours du traitement par les estrogènes, une augmentation des taux plasmatiques de la TBG (thyroïd binding globulin) est observée, elle conduit à une élévation des taux plasmatiques des hormones thyroïdiennes totales mesurés par PBI (protein-bound iodine), de la T4 totale (mesuré sur colonne ou par RIA (radioimmunoassay)) et de la T3 totale (mesuré par RIA). La fixation de la T3 sur la résine est diminuée, reflétant l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 restent inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex -hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticoïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions libres ou actives des hormones restent inchangées. D'autres protéines plasmatiques peuvent également être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-1-antitrypsine, céruloplasmine).
- Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration des fonctions cognitives sous THS. Les résultats de l'étude WHI suggèrent une augmentation du risque de probable démence chez les femmes débutant un traitement combiné continu de CEE et MPA après 65 ans. Les effets chez des femmes plus jeunes ou d'autres THS ne sont pas connus.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut être majoré par l'utilisation concomitante d'inducteurs des enzymes du métabolisme de médicaments, en particulier les iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, par exemple) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, efavirenz, par exemple).

Le ritonavir et le nelfinavir, bien que connus comme de puissants inhibiteurs enzymatiques, ont paradoxalement des propriétés inductrices quand ils sont utilisés en association avec des hormones stéroïdiennes.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent majorer le métabolisme de AVADENE 1 mg/0,025 mg.

L'augmentation du métabolisme des estrogènes et des progestatifs peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique et des modifications du profil des saignements utérins.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

AVADENE 1 mg/0,025 mg n'a pas d'indication au cours de la grossesse.

La découverte d'une grossesse au cours du traitement par AVADENE 1 mg/0,025 mg impose l'arrêt immédiat du traitement. Les données cliniques sur un nombre limité de grossesses exposées ne montrent aucun effet indésirable du gestodène sur le fœtus. A ce jour, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les femmes enceintes exposées par mégarde aux associations d'estrogènes et de progestatifs.

Allaitement

AVADENE 1 mg/0,025 mg n'a pas d'indication au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet connu.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables par classe de système organe selon MedDRA (MedDRA CSO). Les fréquences sont basées sur les données d'études cliniques. Ces effets indésirables sont issus des 10 études cliniques de phase III (n = 1542 femmes exposées) et considérés comme *pouvant être liés* à AVADENE. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les douleurs mammaires.

Classification Système Organe MedRA version 9.0	Fréquent >1/100 à <1/10	Peu fréquent >1/1000 à <1/100
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids, augmentation de l'appétit.
Affections psychiatriques	Nervosité, dépression	
Affections du système nerveux	Maux de tête	Migraine, vertige.
Affections cardiaques		Angine de poitrine.
Affections vasculaires		Accident vasculaire cérébral, thromboses veineuses superficielle et profonde, thrombophlébites, hypertension artérielle.
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, gonflement abdominal	Vomissement, constipation, diarrhée.
Affections hépatobiliaires		Lithiase de la voie biliaire, tests de la fonction hépatique anormaux.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné, rash cutané, prurit, alopecie, séborrhée.
Affection musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Crampe, douleur au niveau des membres.	Arthralgie.
Affections des organes de la reproduction et du sein	Fibrose kystique du sein, tension mammaire, saignements vaginaux/utérins incluant des spotting (saignements irréguliers diminuant généralement lors de la poursuite du traitement), dysménorrhées, ménorragies, leucorrhées.	Tumeur bénigne du sein, augmentation du volume mammaire, endométriose, polype utérin, aggravation de fibromes utérins, candidose vaginale.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique, asthénie.

Le terme MedRA le plus approprié est utilisé pour décrire un effet, ses synonymes et les affections associées.

Cancer du sein

Les résultats d'un grand nombre d'études épidémiologiques et d'une étude randomisée versus placebo, l'étude WHI, montrent que le risque global de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation du THS chez les femmes prenant ou ayant récemment pris un THS.

Pour les estrogènes seuls, les risques relatifs (RR) estimés à l'issue d'une nouvelle analyse de 51 études épidémiologiques (parmi lesquelles plus de 80% ont utilisé un estrogène seul) et de la MWS sont similaires, soit respectivement de 1,35 (IC 95 %: 1,21 - 1,49) et de 1,30 (IC 95%: 1,21 - 1,40).

Pour les associations estro-progestatives, plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque global de cancer du sein est plus élevé que pour les estrogènes seuls.

La MWS montre que, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations estrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 %: 1,88 - 2,12) plus élevé que celle d'estrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 %: 1,21 - 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 %: 1,25 - 1,68).

Dans l'étude WHI, ce risque relatif est estimé à 1,24 (IC 95 %: 1,01 - 1,54) pour l'ensemble des femmes traitées pendant 5,6 ans par une association estrogène/progestatif (CEE + MPA) comparativement à celles sous placebo.

Les risques absolus calculés à partir des résultats des études MWS et WHI sont présentés ci-dessous:

La MWS, prenant en compte l'incidence moyenne de cancers du sein dans les pays développés, estime que:

- sur 1 000 non utilisatrices de THS, environ 32 développeront un cancer du sein entre 50 et 64 ans;
- sur 1 000 femmes prenant ou ayant récemment pris un THS, le nombre de cas supplémentaires serait:

Pour les utilisatrices d'estrogènes seuls

- Entre 0 et 3 cas (meilleure estimation = 1,5) pour 5 ans d'utilisation.
- Entre 3 et 7 cas (meilleure estimation = 5) pour 10 ans d'utilisation.

Pour les utilisatrices d'associations estrogène/progestatif

- Entre 5 et 7 cas (meilleure estimation = 6) pour 5 ans d'utilisation,
- Entre 18 et 20 cas (meilleure estimation = 19) pour 10 ans d'utilisation.

L'étude WHI estime qu'au terme de 5,6 ans de suivi de femmes âgées de 50 à 79 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein invasifs imputables à l'utilisation d'une association estrogène/progestatif (CEE +MPA) est de 8 cas pour 10 000 femmes-année.

Les calculs réalisés à partir des données de l'étude permettent d'estimer que:

Pour 1 000 femmes du groupe placebo:

- Environ 16 cas de cancers du sein invasifs seront diagnostiqués en 5 ans de suivi.

Pour 1 000 femmes utilisant une association estrogène/progestatif (CEE + MPA), le nombre de cas supplémentaires serait:

- Entre 0 et 9 (meilleure estimation = 4) pour 5 ans d'utilisation.

Le nombre de cas supplémentaires de cancers du sein est pratiquement identique chez les utilisatrices quel que soit l'âge de début du traitement (entre 45 et 65 ans) ([voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi](#)).

Cancer de l'endomètre

Chez les femmes non hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre augmente avec la durée de traitement.

Selon les données provenant d'études épidémiologiques, la meilleure estimation du risque entre 50 et 65 ans est d'environ 5 diagnostics de cancer de l'endomètre sur 1 000 femmes n'utilisant pas de THS.

Sous estrogènes seuls, le risque de cancer de l'endomètre est multiplié par 2 à 12 par rapport aux non utilisatrices, en fonction de la durée d'utilisation et de la dose d'estrogène utilisée. L'association d'un progestatif à l'estrogène diminue fortement ce risque.

Les effets indésirables suivants sont rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif (effets de classe):

- tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes ou malignes: cancer de l'endomètre;
- maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde pelvienne ou des membres inférieurs, embolie pulmonaire), plus fréquente chez les femmes sous THS que chez les non utilisatrices. Pour des informations complémentaires, [voir rubriques 4.3 Contre-indications](#) et [4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi](#);
- infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral;
- affections biliaires;
- troubles cutanés et sous-cutanés: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux; purpura vasculaire;
- probable démence ([cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi](#)).

4.9. Surdosage

Les études de toxicité aiguë n'ont pas montré d'effets indésirables majeurs en cas de prise accidentelle de fortes doses d'estro-progestatifs représentant plusieurs fois la dose thérapeutique journalière.

Un surdosage en estrogènes peut provoquer des nausées, des vomissements ainsi que des hémorragies de privation chez certaines femmes.

Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

PROGESTATIFS ET ESTROGENES, POUR ADMINISTRATION SEQUENTIELLE.

Code ATC: G03FB

(Système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Estradiol:

Le principe actif, 17 β estradiol de synthèse, est chimiquement et biologiquement identique à l'estradiol endogène humain. Il remplace l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulage les symptômes climatiques de la ménopause.

Les estrogènes préviennent la perte osseuse liée à la ménopause ou à une ovariectomie.

Gestodène:

Le gestodène est un progestatif de synthèse.

Les estrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et majorent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. L'association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées entraîne une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre induit par les estrogènes.

Disparition des symptômes de déficit en estrogènes et profil de saignements:

Les symptômes ménopausiques disparaissent après les premières semaines de traitement.

Des saignements de privation (réguliers) d'une durée moyenne de 4,1 jours sont observés chez 78 % des femmes traitées. Ces saignements apparaissent en général 3 à 4 jours après la prise du dernier comprimé de la phase estro-progestative.

Des saignements intercurrents et/ou des spotting ont été observés chez 8 % des femmes les trois premiers mois de traitement et chez 3 % des femmes entre le 10^{ème} et le 12^{ème} mois de traitement. Une aménorrhée a été observée dans 20 % des cycles pendant la première année de traitement.

Prévention de l'ostéoporose:

Le déficit en estrogènes à la ménopause est associé à un renouvellement osseux accru et une diminution de la masse osseuse. L'effet des estrogènes sur la densité minérale osseuse est dose-dépendant. La protection est efficace tout au long du traitement. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au même rythme que chez les femmes non traitées.

Les résultats de l'étude WHI et d'une méta-analyse de plusieurs études montrent que l'utilisation d'un traitement estrogénique substitutif, seul ou en association à un progestatif - principalement chez des femmes en bonne santé - diminue le risque de fractures de la hanche, des vertèbres et d'autres fractures

ostéoporotiques. Des données limitées suggèrent que les THS pourraient également prévenir des fractures chez des femmes ayant une faible densité minérale osseuse et/ou une ostéoporose établie.

Après 3 années de traitement par AVADENE 1 mg/0,025 mg et AVADENE 2 mg/0,050 mg, l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau lombaire a été respectivement de $6,7 \pm 4,5$ % (moyenne \pm ET) et de $8,2 \pm 4,1$ %. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau lombaire est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de respectivement 91 % et 96 %.

AVADENE 1 mg/0,025 mg et AVADENE 2 mg/0,050 mg ont également eu un effet sur la DMO au niveau de la hanche. L'augmentation de DMO du col du fémur au bout de 3 ans de traitement a été respectivement de $1,7 \pm 4,0$ % et de $3,7 \pm 3,0$ %. Le pourcentage de femmes dont la DMO au niveau de la hanche est restée identique ou a augmenté en cours de traitement a été de respectivement 62 % et 95 %.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Estradiol

Absorption

Après administration orale d'AVADENE 1 mg/0,025 mg, l'estradiol est rapidement et complètement absorbé. L'estradiol est largement métabolisé lors de l'absorption et du premier passage hépatique. La fraction de produit biodisponible n'est que d'environ 5 %. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de l'estradiol.

Lors de l'administration orale d'AVADENE 1 mg/0,025 mg, les concentrations plasmatiques d'estradiol varient peu entre les prises successives (24 heures), en raison de la formation d'estradiol à partir de l'estrone et du recyclage des estrogènes conjugués par le cycle entéro-hépatique. La demi-vie terminale varie entre 10 et 25 heures.

Distribution

L'estradiol se fixe de façon non spécifique à l'albumine sérique et de façon spécifique à la SHBG (Serum Hormone Binding Globulin, globuline liant les hormones sériques). Environ 1-2% de l'estradiol circulant se trouve sous la forme de stéroïde libre, 40-45 % de l'estradiol est lié à la SHBG. En raison de la formation de SHBG induite par l'estradiol, la cinétique de AVADENE 1 mg/0,025 mg est non linéaire. Après administration intraveineuse unique, le volume de distribution apparent de l'estradiol est d'environ 1 l/kg.

Métabolisme

L'estradiol est presque complètement métabolisé. Les principaux métabolites sériques de l'estradiol sont l'estrone et le sulfate d'estrone, dont les concentrations sont respectivement environ 6 fois et 150 fois supérieures à celles de l'estradiol.

Élimination

Après administration intraveineuse unique, la clairance plasmatique totale de l'estradiol est variable, comprise entre 10 et 30 ml/min/kg, traduisant une élimination rapide de l'estradiol. L'estradiol et ses métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, avec une demi-vie d'environ 1 jour.

État d'équilibre

Après administration orale répétée d'AVADENE 1 mg/0,025 mg, les concentrations plasmatiques d'estradiol sont environ doublées. Les concentrations plasmatiques moyennes d'estradiol à l'état d'équilibre sont comprises entre 26 (C_{\min}) et 50 pg/ml (C_{\max}).

Gestodène

Absorption

Après administration orale d'AVADENE 1 mg/0,025 mg, le gestodène est rapidement et totalement absorbé. La biodisponibilité du gestodène est d'environ 100 %. Les aliments ne modifient pas sa biodisponibilité.

Après administration orale unique d'AVADENE 1 mg/0,025 mg et AVADENE 2 mg/0,050 mg, les concentrations plasmatiques maximales de gestodène sont d'environ 1,3 et 2,7 ng/ml et sont atteintes moins d'une heure après la prise.

Elles diminuent ensuite en au moins deux phases, avec une demi-vie terminale d'environ 23 heures.

Distribution

Le gestodène est fortement lié à l'albumine sérique et à la SHBG. Environ 1 % de la dose administrée se retrouve sous forme libre, et 75 à 80 % liés à la SHBG. Le volume de distribution apparent du gestodène est d'environ 0,7 l/kg.

Métabolisme

Le gestodène est complètement métabolisé en métabolites inactifs. Aucun métabolite actif n'est connu.

Elimination

La clairance plasmatique totale est de 0,8 ml/min/kg. Le gestodène n'est pas éliminé sous forme inchangée. Ses métabolites sont excrétés dans les urines et la bile, avec un rapport urines/fécès de l'ordre de 6/4. La demi-vie d'excrétion des métabolites urinaires est d'environ 1 jour.

Etat d'équilibre

La cinétique du gestodène est influencée par les taux circulants de SHBG, qui doublent après administration orale quotidienne d'AVADENE 1 mg/0,025 mg. A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique moyenne de gestodène est comprise entre 0,4 et au moins 1,1 ng/ml pour AVADENE 1 mg/0,025 mg, et entre 0,8 et au moins 2,7 ng/ml pour AVADENE 2 mg/0,050 mg, traduisant une augmentation dose-dépendante des concentrations plasmatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Après administration répétée, les études de toxicologie n'ont montré aucun effet inattendu faisant craindre un risque potentiel pour l'homme.

Les études de toxicologie à long terme réalisées avec le gestodène n'ont pas montré de risque tumorigène; de même, les études expérimentales et cliniques réalisées avec l'estradiol n'ont pas mis en évidence de risque tumorigène en cas d'utilisation chez la femme. Cependant, il est à noter que les stéroïdes sexuels utilisés seuls peuvent favoriser le développement de tumeurs hormonodépendantes.

Aucune étude de reproduction n'a été réalisée avec l'association gestodène-estradiol. Cependant, les données actuellement disponibles avec l'association éthinylestradiol-gestodène ne font pas craindre d'effet indésirable inattendu pouvant survenir avec AVADENE 1 mg/0,025 mg dans les indications actuelles.

Les études in-vitro et in-vivo réalisées avec le gestodène n'ont pas montré de potentiel génotoxique ou mutagène. Cependant, certaines études publiées suggèrent de possibles altérations chromosomiques avec le gestodène. Aucun risque mutagène n'a été mis en évidence lorsque l'estradiol est utilisé dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé beige

Lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone 25000, stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane E171, oxyde de fer jaune E172, oxyde de fer rouge E172, talc.

Comprimé bleu

Lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, povidone 25000, stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane E171, laque aluminique d'indigotine E132, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C .

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés (16 comprimés beiges et 12 comprimés bleus) sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

Boîte de 1 ou de 3 plaquettes.

Pochette thermoscellée (Aluminium/PE).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BAYER SANTE
220 AVENUE DE LA RECHERCHE
59120 LOOS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 358 394-7: 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Boîte de 1 plaquette.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

27 décembre 2001/26 octobre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21.10.2010

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Liste I. Remb. Séc. Soc. 65 %. Agréé Coll. Prix : 7,75 €. CTJ = 0.28 euros/jour
V01/12

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayer.com