

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé actif blanc contient 2,5 mg de nomégestrol acétate et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate).

Aucun comprimé placebo jaune ne contient de substance active.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé actif blanc contient 57,7 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé placebo jaune contient 61,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Le comprimé actif est blanc, rond et porte l'inscription « ne » sur les deux faces.

Le comprimé placebo est jaune rond et porte l'inscription « p » sur les deux faces.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Zoely doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Zoely en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les comprimés doivent être pris à hauteur de 1 comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque boîte comprend d'abord 24 comprimés actifs blancs, suivis de 4 comprimés placebo jaunes. Une nouvelle boîte doit être entamée immédiatement après que la boîte précédente a été terminée, sans faire de pause et qu'une hémorragie de privation soit présente ou pas. L'hémorragie de privation commence habituellement 2-3 jours après la prise du dernier comprimé blanc et peut ne pas être terminée avant que la boîte suivante soit entamée. Voir « Contrôle du cycle » dans la rubrique 4.4.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Bien qu'aucune donnée concernant les patientes en insuffisance rénale ne soit disponible, il est peu probable que cette affection ait une incidence sur l'élimination du nomégestrol acétate et de l'estradiol.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Le métabolisme des hormones stéroïdiennes pouvant être altéré chez les patientes atteintes d'une maladie grave du foie, l'utilisation de Zoely n'est pas indiquée chez ces femmes tant que les valeurs des paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les adolescentes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Zoely chez les enfants et les adolescentes avant l'apparition des premières règles.

Mode d'administration

Voie orale.

Comment prendre Zoely

Les comprimés doivent être pris chaque jour au même moment de la journée, indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une boisson si nécessaire, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis. La femme doit sélectionner l'autocollant commençant par le jour où elle débute la prise des comprimés et le coller sur la plaquette.

Comment commencer Zoely

Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois)

La plaquette doit être entamée le 1^{er} jour du cycle menstruel (c.-à-d. le premier jour de ses règles). Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Si un CHC (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique contraceptif) était utilisé précédemment

La femme doit commencer à prendre Zoely de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, et au plus tard le jour suivant la période normale sans comprimé ou avec comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique contraceptif était utilisé, la femme doit commencer à prendre Zoely de préférence le jour du retrait, et au plus tard le jour où un nouveau dispositif aurait dû être mis en place.

Si une méthode uniquement progestative (micropilule, implant, injection) ou un dispositif intra-utérin (DIU) à libération hormonale était utilisé précédemment

La femme peut arrêter la micropilule le jour de son choix et doit commencer à prendre Zoely le lendemain. L'implant ou le DIU peut être retiré n'importe quel jour et Zoely doit être commencé le jour du retrait. Si un contraceptif injectable était utilisé, Zoely doit être commencé le jour où l'injection suivante aurait dû être effectuée. Dans tous ces cas, il doit être conseillé à la femme d'utiliser en complément une méthode contraceptive mécanique jusqu'à ce qu'elle ait pris les comprimés actifs blancs pendant 7 jours sans interruption.

Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre

La femme peut commencer à prendre le traitement immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre

Il doit être conseillé à la femme de commencer à prendre le traitement 21 à 28 jours après

l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, elles devront recourir en complément à une méthode contraceptive mécanique jusqu'à la fin des 7 premiers jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs. Cependant, si la patiente a déjà eu des rapports sexuels, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par COC ou la femme doit attendre le retour de ses règles.

Concernant l'allaitement, voir la rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés

Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés actifs blancs : S'il s'est écoulé moins de 24 heures depuis l'oubli d'un comprimé actif, la protection contraceptive n'est pas altérée. La femme doit alors prendre le comprimé dès qu'elle s'en aperçoit et continuer le traitement à l'heure habituelle.

S'il s'est écoulé 24 heures ou plus depuis l'oubli du comprimé actif, la protection contraceptive peut être altérée. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes :

- 7 jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.
- Plus le nombre de comprimés actifs blancs oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches des 4 comprimés placebo jaunes, plus le risque de grossesse est important.

Jour 1-7

La femme doit prendre le dernier comprimé blanc oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. En outre, une méthode contraceptive mécanique telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait terminé 7 jours de prise ininterrompue des comprimés blancs. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Jour 8-17

La femme doit prendre le dernier comprimé blanc oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'1 comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce qu'elle ait terminé 7 jours de prise ininterrompue des comprimés blancs.

Jour 18-24

Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo jaunes. Cependant, il est encore possible d'éviter la réduction de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire dès lors que la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit respecter la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants.

1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à épuisement des comprimés actifs. Les 4 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable que l'hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés actifs de la deuxième boîte mais des métrorragies ou « spotting » sont possibles pendant la prise des comprimés.
2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle peut alors prendre directement les comprimés placebo de la dernière rangée pendant un maximum de 3 jours, de façon à ce que le nombre total de comprimés placebo pris et de comprimés actifs blancs oubliés ne dépasse pas 4, puis continuer avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Remarque : si la femme n'est pas certaine du nombre de comprimés oubliés ou de leur couleur et de la recommandation à suivre, elle doit utiliser une méthode contraceptive mécanique jusqu'à ce qu'elle ait terminé 7 jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs.

Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés placebo jaunes :
La protection contraceptive n'est pas altérée. Les comprimés jaunes situés sur la dernière (4^{ème}) rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de jeter les comprimés oubliés afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple : des vomissements ou une diarrhée), l'absorption des substances actives peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires.

Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé blanc, c'est comme si le comprimé avait été oublié et un autre comprimé doit être pris dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Le comprimé suivant sera alors pris au moment habituel. Si ce délai de 24 heures depuis la dernière prise de comprimé est atteint ou dépassé, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) blanc(s) supplémentaires dans une autre boîte.

Comment décaler ou retarder les règles

Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Zoely sans prendre les comprimés placebo jaunes de la plaquette en cours. Le prolongement peut être poursuivi aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs blancs de la nouvelle plaquette. La prise normale de Zoely est ensuite recommencée une fois que les comprimés placebo jaunes de la deuxième plaquette ont été pris. Pendant cette phase de prolongation, la femme peut connaître des métrorragies ou des « spotting ».

Pour décaler l'arrivée de ses règles à un autre jour de la semaine, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo jaunes, jusqu'à un maximum de 4 jours. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des « spotting » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées).

4.3 Contre-indications

Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Zoely, la prise du médicament doit être interrompue immédiatement :

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris mutation Leiden du facteur V), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
 - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
 - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine).
 - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
 - Antécédents migraineux avec symptômes neurologiques focaux.
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque grave tel que :
 - diabète avec symptômes vasculaires ;
 - hypertension artérielle sévère ;
 - dyslipoprotéinémie sévère.
- Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, si le bilan hépatique n'est pas revenu à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Tumeurs malignes hormono-dépendantes (par exemple : des organes génitaux ou des seins) connues ou suspectées.
- Existence ou antécédents de méningiomes
- Saignements vaginaux d'étiologie inconnue.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Zoely doit être discutée avec la patiente.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, l'opportunité d'interrompre l'utilisation de Zoely doit être discutée entre le médecin et la patiente. L'ensemble des données présentées ci-après reposent sur les données épidémiologiques obtenues avec les CHC contenant de l'éthinylestradiol et s'appliquent à Zoely.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

- Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison des femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Zoely peut présenter un risque de TEV du même ordre que celui observé avec les CHC contenant du lévonorgestrel. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé aux CHC, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**
- Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque sous-jacents qu'elle présente (voir ci-dessous).
- Les études épidémiologiques concernant les femmes qui utilisent des CHC faiblement dosés (< 50 microgrammes d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.
- On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ développeront une TEV sur une période d'un an.

- Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
- La TEV peut être fatale dans 1-2 % des cas.
- De façon extrêmement rare, des cas de thromboses ont été signalées chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins p. ex., les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque supplémentaires sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Zoely est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Zoely n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue chez la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme doit être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.

¹ Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 femme-années, sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à leur non-utilisation, d'environ 2,3 à 3,6

Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

- Il n'existe aucun consensus concernant le rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression de la thrombose veineuse.
- L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Fertilité, grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur ; rougeur ou changement de coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexplicite d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex., « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme les signes d'événements plus fréquents et moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter sous la forme d'une vision trouble indolore, pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Les études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex., accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente lorsque des facteurs de risque sont présents (voir le tableau). Zoely est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3).

Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfices/risques est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes âgées de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue chez la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse dans le visage, les bras ou les jambes, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent être notamment les suivants :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Tumeurs

- Un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans) a été signalé dans certaines études épidémiologiques, il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (PVH). Aucune donnée épidémiologique concernant le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de Zoely n'est disponible.
- Lors de l'utilisation de COC plus fortement dosés (50 microgrammes d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est réduit. La validité de cette observation dans le cas des COC contenant du 17β-estradiol reste à confirmer.
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a noté une légère augmentation du risque relatif (RR=1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant un COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt du COC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le surplus de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à l'être à un stade clinique moins avancé que ceux diagnostiqués chez les non-utilisatrices. Le schéma d'augmentation du risque observé peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, par les effets biologiques des COC ou par l'association des deux.
- Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie et, plus rarement encore, des tumeurs malignes du foie ont été signalées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Par conséquent, la possibilité d'une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel si une douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, une augmentation du volume hépatique ou des signes d'hémorragie intra-abdominale sont observés chez une utilisatrice de COC.

Méningiome

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation de nomégestrol acétate, en particulier à des doses élevées et pendant une durée prolongée (plusieurs années). Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes et symptômes de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez une patiente, tout traitement contenant du nomégestrol acétate devra être arrêté par mesure de précaution. Certaines données montrent que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement par nomégestrol acétate.

Hépatite C

- Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Des élévations du taux d'ALAT ont également été observées chez les patientes traitées par glécaprévir/pibrentasvir utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des CHC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir. Voir rubrique 4.5.

Autres pathologies

- En cas d'hypertriglycémie chez la patiente ou dans sa famille, le risque de pancréatite peut être accru lors de l'utilisation de COC.
- Bien que de légères élévations de la pression artérielle aient été signalées chez de nombreuses utilisatrices de COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. Un lien de causalité entre l'utilisation d'un COC et l'hypertension clinique n'a pas été établi. Si toutefois une hypertension durable et cliniquement significative apparaît lors de l'utilisation d'un COC, la

prudence commandera au médecin de suspendre la prise des comprimés et de traiter l'hypertension. Si le médecin le juge raisonnable, le COC pourra être pris à nouveau une fois que les antihypertenseurs auront permis de ramener la pression artérielle à un niveau normal.

- L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes a pu être observée lors de la grossesse tout comme lors de l'utilisation de COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationnel ; hypoacousie par otosclérose.
- Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire ou acquis.
- La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. L'arrêt du COC est également requis en cas de récurrence d'un ictère cholestatique survenu initialement pendant la grossesse ou une prise antérieure de stéroïdes sexuels.
- Bien que les COC puissent avoir un effet sur l'insulino-résistance périphérique et la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire d'ajuster le traitement des personnes diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Il convient toutefois de surveiller étroitement les patientes diabétiques prenant un COC, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation.
- Des cas de maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'aggravation de dépression ont été observés sous COC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter les expositions au soleil et aux ultraviolets pendant la prise de COC.
- L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Zoely, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Zoely par rapport à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées au cas de la patiente concernée.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (pouvant être à l'origine du syndrome d'immunodéficience acquise [SIDA]) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être réduite, par exemple en cas : d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux pendant la prise des comprimés actifs (voir rubrique 4.2) ou d'utilisation concomitante de médicaments réduisant les concentrations plasmatiques du nomégestrol acétate et/ou de l'estradiol (voir rubrique 4.5).

Contrôle du cycle

Avec tous les COC, des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de la régularité des saignements n'a de sens qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Le pourcentage de femmes utilisant Zoely et présentant des saignements intermenstruels à l'issue de cette période d'adaptation est de 15-20 %.

Si l'irrégularité des saignements persiste ou survient après des cycles réguliers, l'éventualité de causes non hormonales doit être envisagée et des examens diagnostiques adéquats sont indiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens pourront comporter un curetage.

La durée des hémorragies de privation chez les femmes utilisant Zoely est de 3-4 jours en moyenne. Les utilisatrices de Zoely peuvent également présenter une absence d'hémorragies de privation sans pour autant être enceintes. Dans des essais cliniques, l'absence d'hémorragies de privation est survenue dans 18 % à 32 % des cycles 1-12. Dans ces cas, l'absence d'hémorragies de privation n'a pas été associée à une survenue plus fréquente de métrorragies ou de « spottings » au cours des cycles suivants. 4,6 % des femmes n'ont pas eu d'hémorragies de privation au cours des trois premiers cycles d'utilisation et la survenue d'absence d'hémorragies de privation au cours des cycles suivants a été fréquente dans ce sous-groupe, allant de 76 % à 87 % des femmes. 28 % des femmes ont présenté une absence d'hémorragies de privation au cours d'au moins l'un des cycles 2, 3 et 4, associée à une survenue plus fréquente d'absence d'hémorragies de privation au cours des cycles suivants, allant de 51 % à 62 %.

Si les hémorragies de privation ne se produisent pas et si Zoely a été pris conformément aux instructions décrites dans la rubrique 4.2, il est improbable que la femme soit enceinte. Cependant, si Zoely n'a pas été pris comme indiqué ou si deux hémorragies de privation consécutives sont manquantes, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de Zoely.

Population pédiatrique

On ne sait pas si la quantité d'estradiol présente dans Zoely est suffisante pour maintenir des niveaux appropriés d'estradiol chez les adolescentes, en particulier pour l'acquisition de la masse osseuse (voir rubrique 5.2).

Examens biologiques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut influencer les résultats de certains examens biologiques, notamment les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatiques des protéines (porteuses), comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéïques, les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale.

Excipients

Les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions

Remarque : les informations de prescription des médicaments concomitants doivent être consultées afin d'identifier les interactions potentielles.

Influence des autres médicaments sur Zoely

Les interactions entre les contraceptifs oraux et des médicaments inducteurs d'enzymes peuvent entraîner des métrorragies et/ou un échec de la contraception.

Métabolisme hépatique : des interactions peuvent se produire avec les substances inductrices des enzymes du CYP450, entraînant une réduction des concentrations des hormones sexuelles et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés, y compris de Zoely. Les substances

concernées sont essentiellement les anticonvulsivants (par exemple, carbamazépine, topiramate, phénytoïne, phénobarbital, primidone, oxcarbazépine, felbamate), les anti-infectieux (par exemple, rifampicine, rifabutine, griséofulvine), le millepertuis, le bosentan et les inhibiteurs de la protéase du VIH ou du virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple, ritonavir, bocéprévir, télaprévir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple, éfavirenz).

Une induction enzymatique peut se produire au bout de quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en l'espace de quelques semaines. Après l'arrêt du médicament, l'induction enzymatique peut persister pendant 28 jours environ.

Une méthode contraceptive mécanique doit également être utilisée pendant l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique et jusqu'à 28 jours après l'arrêt de ce traitement. En cas de traitement à long terme par des inducteurs des enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception doit être envisagée.

Si l'administration du médicament concomitant se poursuit au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette en cours, la plaquette suivante doit être entamée directement, sans prendre les comprimés placebo habituels entre les deux.

La co-administration d'inhibiteurs puissants (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) du CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations sériques des œstrogènes ou des progestatifs.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Zoely, mais deux études utilisant respectivement la rifampicine et le kétoconazole ont été menées avec l'association nomégestrol acétate / estradiol plus fortement dosée (nomégestrol acétate 3,75 mg + estradiol 1,5 mg) chez des femmes ménopausées. La co-administration de rifampicine diminue l'ASC_{0-∞} du nomégestrol acétate de 95 % et augmente l'ASC_{0-last} de l'estradiol de 25 %. La co-administration de kétoconazole (200 mg en dose unique) ne modifie pas le métabolisme de l'estradiol malgré l'observation d'élévations du pic de concentration (85 %) et de l'ASC_{0-∞} (115 %) du nomégestrol acétate, non significatives d'un point de vue clinique. Des conclusions semblables devraient être observées chez les femmes en âge de procréer.

Influence de Zoely sur les autres médicaments

Les contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol peuvent réduire les concentrations de la lamotrigine d'environ 50 %. Il convient d'y prêter attention, en particulier lors de l'introduction d'un contraceptif combiné, y compris à base d'estradiol, chez une femme bien stabilisée sous lamotrigine.

Autres interactions

Au cours des essais cliniques sur le traitement de l'infection par le VHC par l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec et sans dasabuvir, les élévations du taux d'ALAT au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) étaient significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que des COC. Chez les femmes utilisant des médicaments contenant des œstrogènes autres que l'éthinylestradiol, comme l'estradiol, la fréquence des élévations du taux d'ALAT était similaire à celle observée chez les femmes n'utilisant aucun œstrogène ; cependant, étant donné le nombre limité de femmes prenant ces autres œstrogènes, il convient d'être prudent en cas de co-administration avec l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir et avec le traitement par glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de Zoely n'est pas indiquée pendant la grossesse.

Si une grossesse survient sous Zoely, la prise doit être interrompue. La majorité des études épidémiologiques n'a pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales lorsque les mères

avaient utilisé des COC contenant de l'éthinylestradiol avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsque des COC contenant de l'éthinylestradiol avaient été pris par erreur en début de grossesse.

Les données cliniques sur l'utilisation du produit au cours d'un nombre limité de grossesses n'ont apparemment révélé aucun effet délétère de Zoely sur le fœtus ou le nouveau-né.

Dans des études effectuées sur l'animal, une toxicité pour la reproduction a été observée avec l'association nomégestrol acétate / estradiol (voir rubrique 5.3 « Données de sécurité préclinique »).

L'augmentation du risque de TEV pendant la période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise du traitement par Zoely (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les contraceptifs hormonaux et/ou leurs métabolites pourraient être excrétés en petites quantités dans le lait mais rien ne permet d'établir que ceci aurait des effets délétères sur la santé du nourrisson.

Les COC peuvent avoir des effets sur l'allaitement dans la mesure où ils pourraient réduire la quantité de lait maternel et en modifier la composition. L'utilisation de COC n'est donc pas recommandée chez la mère allaitante jusqu'au sevrage complet de l'enfant et une méthode de contraception alternative doit être proposée aux femmes qui souhaitent allaiter.

Fertilité

Zoely est indiqué pour prévenir la grossesse. Pour des informations sur le retour de la fertilité, voir rubrique 5.1

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

Zoely n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Six essais cliniques multicentriques d'une durée allant jusqu'à un an ont été utilisés pour évaluer la sécurité d'emploi de Zoely. Au total, 3 434 femmes, âgées de 18 à 50 ans, ont été recrutées et traitées sur un total de 33 828 cycles.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans ces essais cliniques ont été les suivants : acné (15,4 %) et hémorragies de privation irrégulières (9,8 %).

Un risque accru de thrombo-embolie veineuse et artérielle, à l'origine d'effets indésirables graves, a été observé avec l'utilisation des CHC (voir rubrique 4.4)

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables possiblement liés à Zoely qui ont été signalés dans les essais cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes et classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau : liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable (terminologie MedDRA) ¹			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare

Troubles du métabolisme et de la nutrition			augmentation de l'appétit, rétention hydrique	réduction de l'appétit
Affections psychiatriques		baisse de la libido, dépression/humeur dépressive, troubles de l'humeur		augmentation de la libido
Affections du système nerveux		céphalées, migraine		accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, troubles de l'attention
Affections oculaires				intolérance aux lentilles de contact/sécheresse oculaire
Affections vasculaires			bouffées de chaleur	thrombo-embolie veineuse
Affections gastro-intestinales		nausées	distension abdominale	sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires				cholélithiase, cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	acné		hyperhidrose, alopecie, prurit, sécheresse cutanée, séborrhée	chloasma, hypertrichose
Affections musculo-squelettiques et systémiques			sensation de lourdeur	
Affections des organes de reproduction et du sein	hémorragies de privation anormales	métrorragie, ménorragie, douleur mammaire, douleur pelvienne	hypoménorrhée, gonflement des seins, galactorrhée, spasmes utérins, syndrome prémenstruel, tuméfaction mammaire, dyspareunie, sécheresse vulvo-vaginale	odeur vaginale, inconfort vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			irritabilité, œdème	faim
Investigations		prise de poids	élévation des enzymes hépatiques	

¹ Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire chaque réaction indésirable est utilisé. Les troubles synonymiques ou affections liées ne sont pas répertoriés mais doivent être également pris en compte.

En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez les utilisatrices de Zoely (fréquence indéterminée).

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux,

incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détail dans la rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V.](#)

4.9 Surdosage

Des doses multiples allant jusqu'à cinq fois la dose quotidienne de Zoely et des doses uniques allant jusqu'à 40 fois la dose quotidienne de nomégestrol acétate seul ont été utilisées chez des femmes sans qu'apparaissent de problèmes de sécurité. D'après l'expérience générale de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés, les symptômes pouvant survenir sont les nausées, les vomissements et, chez la petite fille, de légers saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote particulier ; le traitement sera purement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, progestatifs et estrogènes en association fixe, Code ATC : G03AA14.

Mécanisme d'action

Le nomégestrol acétate est un progestatif hautement sélectif issu de l'hormone stéroïde (progestérone) naturellement présente. Le nomégestrol acétate présente une forte affinité pour les récepteurs de la progestérone humaine et exerce une activité anti-gonadotrope, une activité anti-estrogénique médiée par les récepteurs de la progestérone, une activité anti-androgénique modérée, et est dépourvu de toute activité estrogénique, androgénique, glucocorticoïde ou minéralocorticoïde.

L'estrogène contenu dans Zoely est le 17 β -estradiol, un estrogène identique au 17 β -estradiol endogène humain.

L'effet contraceptif de Zoely s'appuie sur les interactions entre divers facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et la modification des sécrétions cervicales.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors de deux essais cliniques comparatifs, randomisés, ouverts, pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du médicament, plus de 3 200 femmes ont été traitées par Zoely pendant une durée allant jusqu'à 13 cycles consécutifs et plus de 1 000 femmes par une association de drospirénone 3 mg et d'éthinylestradiol 30 μ g (schéma 21/7).

Dans le groupe Zoely, l'acné a été rapportée par 15,4 % des femmes (contre 7,9 % dans le groupe témoin), la prise de poids par 8,6 % des femmes (contre 5,7 % dans le groupe témoin) et des hémorragies de privation anormales (principalement absence d'hémorragies de privation) par 10,5 % des femmes (contre 0,5 % dans le groupe témoin).

Dans un essai clinique réalisé avec Zoely au sein de l'Union européenne, les indices de Pearl suivants ont été calculés pour la classe d'âge de 18 à 35 ans :

Échec de la méthode : 0,40 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 1,03).

Échec de la méthode et échec de l'utilisatrice : 0,38 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 0,97).

Dans un essai clinique réalisé avec Zoely aux États-Unis, les indices de Pearl suivants ont été calculés pour la classe d'âge de 18 à 35 ans :

Échec de la méthode : 1,22 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 2,18).

Échec de la méthode et échec de l'utilisatrice : 1,16 (limite supérieure de l'IC à 95 % : 2,08).

Dans un essai clinique randomisé ouvert, 32 femmes ont été traitées pendant 6 cycles avec Zoely. Un retour de l'ovulation dans les 28 jours suivants la dernière prise de comprimé a été observée chez 79 % des femmes après l'arrêt de Zoely.

L'état histologique de l'endomètre a été examiné dans un sous-groupe de patientes (n = 32) lors d'un essai clinique, après 13 cycles de traitement. Aucune anomalie n'a été notée.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans. Les données disponibles sur les propriétés pharmacocinétiques sont présentées dans la rubrique 5.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Nomégestrol acétate

Absorption

Le nomégestrol acétate administré par voie orale est rapidement absorbé.

Des concentrations plasmatiques maximales de nomégestrol acétate d'environ 7 ng/mL sont atteintes 2 h après une administration unique. La biodisponibilité absolue du nomégestrol acétate après une administration unique est de 63 %. Aucun effet cliniquement significatif des aliments sur la biodisponibilité du nomégestrol acétate n'a été observé.

Distribution

Le nomégestrol acétate se lie massivement à l'albumine (97-98 %) mais ne se lie pas à la SHBG (protéine de transport des hormones sexuelles) ou à la CBG (transcortine). Le volume de distribution apparent du nomégestrol acétate à l'équilibre est de $1\,645 \pm 576$ L.

Biotransformation

Le nomégestrol acétate est métabolisé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450, principalement les CYP3A4 et CYP3A5 avec une participation possible des CYP2C19 et CYP2C8, produisant plusieurs métabolites hydroxylés inactifs. Le nomégestrol acétate et ses métabolites hydroxylés subissent une métabolisation de phase 2 massive, formant alors des composés conjugués au glucuronide et au sulfate. La clairance apparente à l'équilibre est de 26 L/h.

Élimination

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 46 h (intervalle : 28-83 h) à l'équilibre. La demi-vie d'élimination des métabolites n'a pas été déterminée.

Le nomégestrol acétate est excrété dans les urines et les selles. Environ 80 % de la dose sont excrétés dans les urines et les selles en l'espace de 4 jours. L'excrétion du nomégestrol acétate a été pratiquement totale au bout de 10 jours et les quantités excrétées ont été plus importantes dans les selles que dans les urines.

Linéarité

Une linéarité des propriétés en fonction de la dose a été observée sur la plage 0,625-5 mg (évaluation effectuée chez des femmes fertiles et post-ménopausées).

Stabilisation (point d'équilibre)

Les propriétés pharmacocinétiques du nomégestrol acétate ne sont pas influencées par la SHBG. L'équilibre est atteint au bout de 5 jours. Des concentrations plasmatiques maximales de nomégestrol acétate d'environ 12 ng/mL sont atteintes 1,5 h après l'administration. Les concentrations plasmatiques moyennes à l'équilibre sont de 4 ng/mL.

Interactions médicamenteuses

In vitro, le nomégestrol acétate n'entraîne aucune induction ou inhibition notable des enzymes du cytochrome P450 et ne produit aucune interaction cliniquement significative avec la protéine de transport P-gp.

Estradiol

Absorption

L'estradiol est soumis à un effet de premier passage important après administration orale. La biodisponibilité absolue de la substance est d'environ 1 %. Aucun effet cliniquement significatif des aliments sur la biodisponibilité de l'estradiol n'a été observé.

Distribution

La distribution de l'estradiol exogène est similaire à celle de l'estradiol endogène. Les estrogènes sont largement distribués dans l'organisme et sont généralement retrouvés en plus forte concentration dans les organes cibles des hormones sexuelles. L'estradiol circule dans le sang lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), tandis que seuls 1-2 % environ sont présents sous forme non liée.

Biotransformation

L'estradiol oral exogène est massivement métabolisé. Le métabolisme de l'estradiol exogène est similaire à celui de l'estradiol endogène. L'estradiol est rapidement transformé dans les intestins et dans le foie pour former plusieurs métabolites, dont le principal est l'estrone, lesquels sont ensuite conjugués et soumis au cycle entéro-hépatique. Un équilibre dynamique est instauré entre l'estradiol, l'estrone et l'estrone-sulfate en raison de l'activité de diverses enzymes, notamment les estradiol sulfate -déshydrogénases, les sulfotransférases et les aryl-sulfatases. L'oxydation de l'estrone et de l'estradiol fait intervenir les enzymes du cytochrome P450, principalement le CYP1A2, le CYP1A2 extra-hépatique, le CYP3A4, le CYP3A5, ainsi que le CYP1B1 et le CYP2C9.

Élimination

L'estradiol est rapidement éliminé de la circulation. En raison de la métabolisation et du cycle entéro-hépatique, une importante réserve d'estrogènes sous forme de sulfates et de glucuronides est présente. Il en résulte une demi-vie d'élimination de l'estradiol fortement variable corrigée en fonction des valeurs de départ, estimée à $3,6 \pm 1,5$ h après administration intraveineuse.

Stabilisation (point d'équilibre)

La concentration sérique maximale de l'estradiol est d'environ 90 pg/mL, elle est atteinte 6 h après administration. La concentration sérique moyenne de l'estradiol est de 50 pg/mL, ce qui correspond au niveau observé lors des phases initiale et finale du cycle menstruel de la femme.

Populations particulières

Effets de l'insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets des atteintes rénales sur les propriétés pharmacocinétiques de Zoely.

Effets de l'insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets des atteintes hépatiques sur les propriétés pharmacocinétiques de Zoely. Cependant, les hormones stéroïdiennes pourraient être mal métabolisées chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique.

Groupes ethniques

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques du produit chez les différents groupes ethniques.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du nomégestrol acétate (objectif principal) après une administration unique de Zoely étaient similaires chez des adolescentes en post-ménarche et chez des femmes adultes, en bonne santé. Toutefois, après administration orale unique, pour l'estradiol (objectif secondaire), l'exposition était inférieure de 36 % chez les adolescentes par rapport aux sujets adultes. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas connue.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicologie en administration répétée avec l'estradiol, le nomégestrol acétate ou l'association des deux ont indiqué des effets estrogéniques et gestagènes prévisibles.

Des études de toxicité pour la reproduction conduites avec l'association des deux ont indiqué une foetotoxicité cohérente avec l'exposition à l'estradiol.

Aucune étude de génotoxicité et de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association des deux. Le nomégestrol acétate n'est pas génotoxique.

Il convient cependant de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormono-dépendantes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs et placebo jaunes)

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460)

Crospovidone (E1201)

Talc (E553b)

Stéarate de magnésium (E572)

Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs)

Alcool polyvinylique (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés placebo jaunes)

Alcool polyvinylique (E1203)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/aluminium contenant 28 comprimés pelliculés (24 comprimés actifs blancs et 4 comprimés placebo jaunes).

Présentations : 28, 84, 168 et 364 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les comprimés de COC (y compris les comprimés de Zoely) non utilisés ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou dans le réseau d'assainissement municipal. Les composants hormonaux actifs présents dans les comprimés peuvent avoir des effets nocifs sur le milieu aquatique. Les comprimés doivent être rapportés dans une pharmacie ou bien éliminés de façon sécuritaire, conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlande

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

EU/1/11/690/001
EU/1/11/690/002
EU/1/11/690/003
EU/1/11/690/004

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

Date de première autorisation : 27 juillet 2011
Date de dernier renouvellement : 10 mai 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du(es) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Delpharm Lille S.A.S.
Parc d'Activités Roubaix-Est
22 Rue de Toufflers
CS 50070
59452 LYS-LEZ-LANNOY
France

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pologne

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Pays-Bas

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission du PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimés pelliculés
nomégestrol acétate /estradiol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé actif blanc contient 2,5 mg de nomégestrol acétate et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate).

Les comprimés placebos jaunes ne contiennent pas de substance active.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

84 comprimés pelliculés

168 comprimés pelliculés

364 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :
Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/690/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/11/690/002 84 comprimés pelliculés
EU/1/11/690/003 168 comprimés pelliculés
EU/1/11/690/004 364 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zoely

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : SN : NN

:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimés
nomégestrol acétate/estradiol

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Theramex Ireland Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

[Mention figurant dans l'encadré prévu pour le placement de l'étiquette indiquant les jours de la semaine :]Placez l'autocollant journalier ici

[Numérotation des jours correspondant à chaque comprimé :]Début, 2, ... 28

[Flèches indiquant l'ordre de prise des comprimés :]→

**FEUILLE D'ÉTIQUETTES INDIQUANT LES JOURS DE LA SEMAINE, COMPRENANT
LES AUTOCOLLANTS FOURNIE AVEC LA NOTICE**

Planche d'autocollants journaliers

Choisissez l'autocollant journalier correspondant au jour de la prise du premier comprimé.

Placez l'autocollant sur la plaquette sur les mots « Placez l'autocollant journalier ici ».

DIM LUN MAR MER JEU VEN SAM
LUN MAR MER JEU VEN SAM DIM
MAR MER JEU VEN SAM DIM LUN
MER JEU VEN SAM DIM LUN MAR
JEU VEN SAM DIM LUN MAR MER
VEN SAM DIM LUN MAR MER JEU
SAM DIM LUN MAR MER JEU VEN

[Deuxième feuille d'étiquettes indiquant les jours de la semaine pour la boîte de 3 plaquettes, en deux exemplaires :]

DIM LUN MAR MER JEU VEN SAM
LUN MAR MER JEU VEN SAM DIM
MAR MER JEU VEN SAM DIM LUN
MER JEU VEN SAM DIM LUN MAR
JEU VEN SAM DIM LUN MAR MER
VEN SAM DIM LUN MAR MER JEU
SAM DIM LUN MAR MER JEU VEN

[Devant les étiquettes indiquant les jours de la semaine prévues pour la deuxième
plaquette :]Plaquette 2

[Devant les étiquettes indiquant les jours de la semaine prévues pour la troisième
plaquette :]Plaquette 3

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimés pelliculés nomégestrol acétate / estradiol

Points importants à connaître concernant les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) :

- Ils comptent parmi les méthodes de contraception réversibles les plus fiables lorsqu'ils sont utilisés correctement.
- Ils augmentent légèrement le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans les veines et les artères, en particulier pendant la première année de leur utilisation ou lorsque le contraceptif hormonal combiné est repris après une interruption de 4 semaines ou plus.
- Soyez vigilante et consultez votre médecin si vous pensez présenter les symptômes d'un caillot sanguin (voir rubrique 2, « Caillots sanguins »).

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zoely et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zoely
3. Comment utiliser Zoely
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zoely
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zoely et dans quel cas est-il utilisé ?

Zoely est une pilule contraceptive utilisée pour éviter une grossesse.

- Les 24 comprimés pelliculés blancs sont tous des comprimés actifs contenant deux hormones féminines différentes en faibles quantités. Il s'agit du nomégestrol acétate (un progestatif) et de l'estradiol (un estrogène).
- Les 4 comprimés pelliculés jaunes sont des comprimés inactifs qui ne contiennent aucune hormone et sont appelés des comprimés placebo.
- Les comprimés contraceptifs contenant deux hormones différentes, comme Zoely, sont appelés « pilules estroprogestatives » ou « pilules combinées ».
- Le nomégestrol acétate (le progestatif contenu dans Zoely) et l'estradiol (l'estrogène contenu dans Zoely) agissent ensemble pour empêcher l'ovulation (libération d'un ovule de l'ovaire) et pour réduire la probabilité qu'un ovule libéré soit fécondé et que vous tombiez enceinte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zoely ?

Remarques générales

Avant de commencer à utiliser Zoely, vous devez lire les informations concernant les caillots sanguins (thrombose) dans la rubrique 2. Il est particulièrement important de lire la description des symptômes d'un caillot sanguin – voir rubrique 2, « Caillots sanguins ».

Avant de commencer à prendre Zoely, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux et ceux de vos proches parents afin de vous donner des conseils personnalisés sur le traitement. Il mesurera également votre tension artérielle et, selon le cas, pourra également procéder à d'autres examens.

Cette notice décrit des situations imposant d'arrêter de prendre la pilule ou pouvant en réduire la fiabilité en termes de protection contre la grossesse. Si vous vous trouviez dans l'une de ces situations, vous devriez vous abstenir de tout rapport sexuel ou recourir à d'autres méthodes de contraception non hormonales, comme un préservatif ou une autre contraception mécanique. N'utilisez pas les méthodes basées sur le calendrier ou la température. Ces méthodes risquent de ne pas vous protéger contre une grossesse car la pilule modifie l'évolution normale de la température et de la glaire cervicale au cours du cycle menstruel.

Zoely, comme les autres contraceptifs hormonaux, ne protège pas contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (pouvant être à l'origine du syndrome d'immunodéficience acquise [SIDA]) ou toute autre maladie sexuellement transmissible.

N'utilisez jamais Zoely

Vous ne devez pas utiliser Zoely si vous êtes dans l'une des situations listées ci-dessous. Si tel est le cas, vous devez en informer votre médecin. Votre médecin discutera avec vous des autres formes de contraception qui seraient plus adaptées.

- si vous avez (ou avez déjà eu) un caillot dans un vaisseau sanguin d'une jambe (thrombose veineuse profonde [TVP]), d'un poumon (embolie pulmonaire [EP]) ou d'autres organes ;
- si vous êtes atteinte d'un trouble affectant la coagulation sanguine – par exemple, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, un déficit en antithrombine III, une mutation du facteur V de Leiden ou la présence d'anticorps anti-phospholipides ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une longue durée (voir la rubrique « Caillots sanguins ») ;
- si vous avez eu un jour une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ;
- si vous avez eu un jour une angine de poitrine (une maladie provoquant des douleurs intenses dans la poitrine et pouvant être le signe précurseur de vaisseaux sanguins qui se sont bouchés autour du cœur, phénomène appelé crise cardiaque) ou un accident ischémique transitoire (AIT, symptômes temporaires d'AVC) ;
- si vous avez l'une des maladies suivantes pouvant augmenter le risque de caillots sanguins dans vos artères :
 - un diabète sévère avec atteinte des vaisseaux sanguins ;
 - une pression artérielle très élevée ;
 - des taux très élevés de certaines graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
 - une maladie appelée hyperhomocystéinémie ;
- si vous avez eu un jour un type de migraine appelé « migraine avec aura » ;
- si vous avez eu un jour une inflammation du pancréas (pancréatite) associée à des taux de graisses élevés dans le sang ;
- si vous avez eu un jour une maladie du foie sévère et que votre foie n'a pas encore retrouvé un fonctionnement normal ;
- si vous avez eu un jour une tumeur du foie bénigne ou maligne ;
- si vous avez eu un jour ou pourriez avoir un cancer du sein ou des organes génitaux ;
- si vous avez un méningiome ou si l'on vous a déjà diagnostiqué un méningiome (une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne).

- si vous présentez des saignements vaginaux inexplicables.
- si vous êtes allergique à l'estradiol ou au noméggestrol acétate, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si l'un de ces problèmes survient pour la première fois pendant l'utilisation de Zoely, cessez immédiatement de prendre le médicament et parlez-en à votre médecin. Dans l'intervalle, utilisez une méthode de contraception non hormonale. Reportez-vous également aux « Remarques générales » de la rubrique 2 ci-dessus.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zoely.

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ?

Consultez un médecin de toute urgence si vous :

- remarquez de possibles signes d'un caillot sanguin, qui pourraient indiquer que vous avez un caillot sanguin dans une jambe (thrombose veineuse profonde), que vous avez un caillot sanguin dans un poumon (embolie pulmonaire) ou que vous faites une crise cardiaque ou un AVC (voir la rubrique « Caillots sanguins » ci-dessous).

Pour la description des symptômes de ces effets indésirables graves, reportez-vous à la rubrique « Comment reconnaître un caillot sanguin ».

- remarquez des changements de votre état de santé, en particulier ceux en rapport avec les situations décrites dans cette notice (reportez-vous également à la rubrique 2, « N'utiliser jamais Zoely » ; pensez également aux changements de l'état de santé de vos proches parents) ;
- sentez une grosseur dans un sein ;
- présentez les symptômes d'un angioedème de Quincke, tels qu'un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge, et/ou des difficultés à déglutir ou une urticaire accompagnée de difficultés à respirer ;
- allez utiliser d'autres médicaments (reportez-vous également à la rubrique 2, « Autres médicaments et Zoely ») ;
- devez être immobilisée ou opérée (parlez-en à votre médecin au moins quatre semaines à l'avance) ;
- présentez des saignements vaginaux abondants inhabituels ;
- avez oublié de prendre un comprimé ou plus pendant la première semaine de la plaquette et que vous avez eu des rapports sexuels non protégés au cours des sept jours précédents (reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous oubliez de prendre Zoely ») ;
- avez une diarrhée sévère ou souffrez de vomissements sévères ;
- voyez que vos règles ne sont pas arrivées et que vous suspectez que vous pourriez être enceinte (n'entamez pas la plaquette suivante tant que votre médecin ne vous a pas indiqué de le faire ; reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s) »).

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, informez-en votre médecin.

Si le problème apparaît ou s'aggrave pendant l'utilisation de Zoely, vous devez également en informer votre médecin si vous :

- avez un angioedème héréditaire ou acquis. Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez les symptômes d'un angioedème de Quincke, tels qu'un gonflement du visage, de la langue et/ou de la gorge, et/ou des difficultés à déglutir ou une urticaire accompagnée de difficultés à respirer. Les médicaments contenant des estrogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un angioedème ;
- souffrez d'épilepsie (reportez-vous à la rubrique 2, « Autres médicaments et Zoely ») ;
- avez une maladie du foie (par exemple, une jaunisse) ou de la vésicule biliaire (par exemple, des calculs biliaires) ;
- souffrez de diabète ;
- souffrez de dépression ;

- être atteinte de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique (maladies inflammatoires chroniques des intestins) ;
- avez un lupus érythémateux disséminé (LED) (une maladie qui affecte vos défenses naturelles) ;
- avez un syndrome hémolytique et urémique (SHU) (un trouble de la coagulation sanguine qui entraîne une défaillance des reins) ;
- êtes atteinte de drépanocytose (maladie héréditaire qui touche les globules rouges) ;
- présentez des taux élevés de graisses dans le sang (hypertriglycémie) ou des antécédents familiaux de ce trouble. L'hypertriglycémie a été associée à une augmentation du risque de pancréatite (inflammation du pancréas) ;
- avez une inflammation des veines situées sous la peau (thrombophlébite superficielle) ;
- avez des varices ;
- avez une maladie qui est apparue pour la première fois ou s'est aggravée pendant une grossesse ou une utilisation antérieure d'hormones féminines (par exemple, perte d'audition, porphyrie [maladie du sang], herpès gestationnel [éruption cutanée accompagnée de vésicules survenant pendant la grossesse], chorée de Sydenham [maladie des nerfs se manifestant par des mouvements brusques du corps]) ;
- avez (ou avez eu un jour) un chloasma (taches de pigmentation brunes/jaunâtres de la peau, communément appelées « masque de grossesse », particulièrement sur le visage). Si tel est votre cas, évitez de trop vous exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Informez également votre médecin si :

- l'un de vos proches a ou a eu un cancer du sein ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une durée prolongée (reportez-vous à la rubrique 2, « Caillots sanguins ») ;
- vous venez juste d'accoucher, vous êtes exposée à un risque accru de caillots sanguins. Vous devez demander à votre médecin combien de temps après l'accouchement vous pouvez commencer à prendre Zoely.

CAILLOTS SANGUINS

L'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel que Zoely augmente le risque d'apparition d'un caillot sanguin en comparaison d'une non-utilisation. Dans de rares cas, un caillot sanguin peut bloquer des vaisseaux sanguins et provoquer de graves problèmes.

Les caillots sanguins peuvent se former :

- dans les veines (on parle alors de « thrombose veineuse » ou de « thrombo-embolie veineuse » [TEV]) ;
- dans les artères (on parle alors de « thrombose artérielle » ou de « thrombo-embolie artérielle » [TEA]).

Le rétablissement, suite à des caillots sanguins, n'est pas toujours complet. Dans de rares cas, ils peuvent entraîner des séquelles graves et durables et, dans de très rares cas, ils peuvent être fatals.

Il est important de garder à l'esprit que le risque global d'avoir un caillot sanguin dû à Zoely est faible.

COMMENT RECONNAÎTRE UN CAILLOT SANGUIN

Consultez un médecin de toute urgence si vous remarquez l'un des signes ou symptômes suivants.

Présentez-vous l'un de ces signes ?	Il peut éventuellement s'agir de :
-------------------------------------	------------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> gonflement d'une jambe ou le long d'une veine de la jambe ou du pied, en particulier s'il s'accompagne de : <ul style="list-style-type: none"> douleur ou sensibilité dans la jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche chaleur dans la jambe affectée changement de couleur de la peau de la jambe, devenant p. ex. pâle, rouge ou bleue 	Thrombose veineuse profonde
<ul style="list-style-type: none"> apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide ; toux soudaine sans cause apparente, avec parfois des crachats de sang ; douleur aiguë dans la poitrine, qui peut s'accroître en cas de respiration profonde ; étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ; battements de cœur rapides ou irréguliers ; douleur intense dans l'estomac. <p>En cas de doute, consultez un médecin car certains de ces symptômes, comme la toux ou l'essoufflement, peuvent être pris à tort pour les signes d'une maladie moins sévère telle qu'une infection respiratoire (un simple rhume, p. ex.).</p>	Embolie pulmonaire
<p>Symptômes apparaissant le plus souvent dans un seul œil :</p> <ul style="list-style-type: none"> perte immédiate de la vision ou vision trouble sans douleur pouvant évoluer vers une perte de la vision 	Thrombose veineuse rétinienne (caillot sanguin dans l'œil)
<ul style="list-style-type: none"> douleur, gêne, pression, lourdeur dans la poitrine ; sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou le sternum ; sensation d'encombrement, d'indigestion ou de <u>suffocation</u> ; sensation de gêne dans le haut du corps irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras et l'estomac ; transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ; <u>faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes</u> ; <u>battements de cœur rapides ou irréguliers</u> 	Crise cardiaque
<ul style="list-style-type: none"> apparition soudaine d'une faiblesse ou d'un <u>engourdissement</u> du visage, d'un bras ou d'une jambe, <u>en particulier d'un côté du corps</u> ; apparition soudaine d'une confusion, de <u>difficultés à parler ou à comprendre</u> ; <u>apparition soudaine de difficultés à voir</u> d'un œil ou des deux yeux ; apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ; maux de tête soudains, sévères ou prolongés, sans cause connue ; <u>perte de conscience ou évanouissement</u> avec ou sans crise convulsive. <p>Parfois, les symptômes de l'AVC peuvent être de courte durée, avec un rétablissement presque immédiat et complet, mais vous devez tout de même consulter un médecin de toute urgence car vous pourriez être exposée au risque d'un nouvel AVC.</p>	Accident vasculaire cérébral (AVC)
<ul style="list-style-type: none"> gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité ; douleur intense dans l'estomac (« abdomen aigu »). 	Caillots sanguins bloquant d'autres vaisseaux sanguins

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE VEINE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une veine ?

- Un lien a été établi entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés et l'augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse). Cependant, ces effets indésirables sont rares. Le plus souvent, ils surviennent pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné.
- Lorsqu'un caillot sanguin se forme dans une veine d'une jambe ou d'un pied, il peut provoquer une thrombose veineuse profonde (TVP).
- Si le caillot sanguin migre de la jambe vers le poumon, il peut provoquer une embolie pulmonaire.
- Dans de très rares cas, un caillot peut se former dans une veine d'un autre organe, comme l'œil (thrombose veineuse rétinienne).

À quel moment le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est-il le plus élevé ?

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est maximal pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné pris pour la première fois. Le risque peut également être augmenté lorsque vous recommencez à prendre un contraceptif hormonal combiné (le même produit ou un produit différent) après une interruption de 4 semaines ou plus.

Après la première année, le risque diminue mais reste toujours légèrement plus élevé que si vous n'utilisiez pas de contraceptif hormonal combiné.

Lorsque vous arrêtez de prendre Zoely, le risque d'apparition de caillot sanguin revient à la normale en l'espace de quelques semaines.

Quel est le risque d'apparition d'un caillot sanguin ?

Le risque dépend de votre risque naturel de TEV et du type de contraceptif hormonal combiné que vous prenez.

Le risque global de caillot sanguin dans la jambe ou le poumon (TVP ou EP) associé à Zoely est faible.

- Sur 10 000 femmes qui n'utilisent aucun contraceptif hormonal combiné et qui ne sont pas enceintes, environ 2 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Sur 10 000 femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate, environ 5-7 développeront un caillot sanguin sur une période d'un an.
- Le risque de développer un caillot sanguin associé à Zoely est similaire au risque associé à un contraceptif hormonal combiné contenant du lévonorgestrel.
- Le risque d'apparition d'un caillot sanguin variera selon vos antécédents médicaux personnels (voir « Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin » ci-dessous).

	Risque d'apparition d'un caillot sanguin sur une période d'un an
Femmes qui n'utilisent pas de contraceptif hormonal combiné (pilule) et ne sont pas enceintes	Environ 2 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent une pilule contraceptive hormonale combinée contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate	Environ 5-7 femmes sur 10 000
Femmes qui utilisent Zoely	Risque à peu près similaire à celui observé avec les autres contraceptifs hormonaux combinés, y compris les contraceptifs contenant du

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une veine

Le risque de caillot sanguin lié à Zoely est faible mais certaines situations peuvent augmenter ce risque. Le risque sera plus élevé :

- si vous avez un surpoids important (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30 kg/m²);
- si l'un des membres de votre famille proche a eu un caillot sanguin dans une jambe, un poumon ou un autre organe à un âge relativement jeune (p. ex. avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, vous pourriez être atteinte d'un trouble héréditaire de la coagulation sanguine ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une période prolongée en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est immobilisée (p. ex. plâtre). Il pourra être nécessaire d'interrompre l'utilisation de Zoely plusieurs semaines avant l'opération chirurgicale et/ou tant que votre mobilité est réduite. Si vous devez arrêter d'utiliser Zoely, demandez à votre médecin à quel moment vous pourrez recommencer à l'utiliser ;
- avec l'âge (en particulier au-delà de 35 ans) ;
- si vous avez accouché dans les semaines précédentes.

Plus vous cumulez ces situations, plus le risque d'apparition d'un caillot sanguin augmente.

Les voyages en avion (de plus de 4 heures) peuvent augmenter temporairement le risque de caillot sanguin, en particulier si vous présentez déjà certains des autres facteurs listés.

Il est important de prévenir votre médecin si vous êtes concernée par l'une de ces situations, même si vous n'en êtes pas certaine. Votre médecin pourra décider qu'il est nécessaire d'arrêter le traitement par Zoely.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez Zoely, par exemple si un membre de votre famille proche présente une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

CAILLOTS SANGUINS DANS UNE ARTÈRE

Que peut-il se passer si un caillot sanguin se forme dans une artère ?

Comme un caillot sanguin dans une veine, un caillot dans une artère peut provoquer de graves problèmes. Par exemple, il peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

Facteurs augmentant le risque de caillot sanguin dans une artère

Il est important de noter que le risque de crise cardiaque ou d'AVC lié à l'utilisation de Zoely est très faible mais peut augmenter :

- avec l'âge (au-delà de 35 ans) ;
- **si vous fumez.** Lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné tel que Zoely, il est conseillé d'arrêter de fumer. Si vous ne parvenez pas à arrêter de fumer et si vous êtes âgée de plus de 35 ans, votre médecin pourra vous conseiller d'utiliser une méthode de contraception différente ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous avez une tension artérielle élevée ;
- si un membre de votre famille proche a déjà eu une crise cardiaque ou un AVC à un âge relativement jeune (avant l'âge de 50 ans). Si tel est le cas, le risque que vous ayez une crise cardiaque ou d'AVC pourrait également être plus élevé ;
- si vous, ou un membre de votre famille proche, avez un taux de graisses élevé dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines, en particulier des migraines avec aura ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie de la valve cardiaque, trouble du rythme appelé fibrillation auriculaire) ;
- si vous êtes diabétique.

Si vous cumulez plusieurs de ces situations ou si l'une d'entre elles est particulièrement sévère, le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être encore plus élevé.

Si l'une des situations ci-dessus évolue pendant la période où vous utilisez Zoely, par exemple si vous

commencez à fumer, si un membre de votre famille proche développe une thrombose sans raison connue ou si vous prenez beaucoup de poids, parlez-en à votre médecin.

Cancer

Le cancer du sein a été détecté légèrement plus souvent chez les femmes utilisant des contraceptifs combinés mais on ne sait pas si ceci est dû à la pilule combinée elle-même. Il se peut, par exemple, que les tumeurs soient davantage détectées chez ces femmes parce qu'elles se font examiner les seins plus fréquemment par leur médecin. Après l'arrêt de la pilule combinée, le risque accru diminue progressivement.

Il est important de contrôler régulièrement vos seins et vous devez contacter votre médecin si vous sentez une grosseur. Vous devez également avertir votre médecin si un proche parent a ou a eu un jour un cancer du sein (reportez-vous à la rubrique 2, « Avertissements et précautions »).

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes (non cancéreuses) du foie et, plus rarement encore, des tumeurs malignes (cancéreuses) du foie sont apparues chez des utilisatrices de pilules. Contactez votre médecin si vous ressentez une douleur abdominale inhabituelle et intense.

Le cancer du col de l'utérus est dû à une infection par le papilloma virus humain (PVH). Une fréquence accrue de ce cancer a été signalée chez les femmes utilisant la pilule pendant plus de 5 ans. On ignore si ceci est dû à l'utilisation des contraceptifs hormonaux ou à d'autres facteurs, comme une différence des comportements sexuels.

Méningiomes

L'utilisation du nomégestrol acétate a été associée au développement d'une tumeur généralement bénigne de la couche de tissu située entre le cerveau et le crâne (méningiome). Le risque augmente en particulier lorsque vous l'utilisez à des doses élevées pendant une longue durée (plusieurs années). Si un méningiome vous est diagnostiqué, votre médecin arrêtera votre traitement par Zoely (voir la rubrique « N'utilisez jamais Zoely »). Si vous remarquez des symptômes tels que des modifications de la vision (par ex. vision double ou floue), une perte d'audition ou des bourdonnements dans les oreilles, une perte d'odorat, des maux de tête qui s'aggravent avec le temps, des pertes de mémoire, des crises convulsives, une faiblesse dans les bras ou les jambes, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Troubles psychiatriques

Certaines femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux dont Zoely ont fait état d'une dépression ou d'un état dépressif. La dépression peut être grave et peut parfois donner lieu à des idées suicidaires. Si vous présentez des changements d'humeur et des symptômes dépressifs, sollicitez les conseils de votre médecin dès que possible.

Analyses de laboratoire

Si vous passez des analyses de sang ou d'urine, prévenez votre médecin que vous utilisez Zoely car le médicament pourrait affecter les résultats de certaines analyses.

Enfants et adolescents

Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité et la sécurité d'emploi chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Zoely

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Pensez également à signaler systématiquement à tout autre professionnel de santé qui vous prescrit ou vous délivre un autre médicament que vous utilisez Zoely.

- Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité de Zoely contre la grossesse ou déclencher des saignements inattendus, notamment les médicaments utilisés pour traiter :
 - l'épilepsie (par exemple, primidone, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate) ;
 - la tuberculose (par exemple, rifampicine) ;

- l'infection par le VIH (par exemple, rifabutine, ritonavir, éfavirenz) ;
 - l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple, inhibiteurs de la protéase) ;
 - d'autres maladies infectieuses (par exemple griséofulvine) ;
 - une pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons, c.-à-d. l'hypertension artérielle pulmonaire (bosentan).
- La plante médicinale appelée millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut également empêcher Zoely d'agir correctement. Si vous souhaitez utiliser des produits à base de plantes contenant du millepertuis alors que vous utilisez déjà Zoely, vous devez d'abord vérifier auprès de votre médecin.
 - Si vous prenez des médicaments ou des plantes médicinales susceptibles de réduire l'efficacité de Zoely, vous devez également utiliser une méthode contraceptive mécanique. Les effets de l'autre médicament sur Zoely pouvant persister jusqu'à 28 jours après l'arrêt du médicament, il est nécessaire d'utiliser la méthode contraceptive mécanique supplémentaire pendant toute cette durée.
 - Certains médicaments peuvent augmenter la concentration des substances actives de Zoely dans le sang. L'efficacité de la pilule est alors préservée ; vous devez néanmoins prévenir votre médecin si vous utilisez des médicaments antifongiques contenant du kétoconazole.
 - Zoely peut également interférer avec le fonctionnement d'autres médicaments, comme l'anti-épileptique appelé lamotrigine.
 - Le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir, et par le glécaprévir/pibrentasvir, peut entraîner une augmentation de certains paramètres du fonctionnement du foie (augmentation du taux d'ALAT, une enzyme du foie) chez les femmes utilisant des contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol. Zoely contient de l'estradiol à la place de l'éthinylestradiol. On ne sait pas si une augmentation du taux d'ALAT peut se produire lors de l'utilisation de Zoely avec cette association contre le VHC. Votre médecin vous conseillera.

Grossesse et allaitement

Zoely ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont enceintes ou pensent qu'elles pourraient l'être. Si une grossesse survient pendant l'utilisation de Zoely, vous devez cesser d'utiliser Zoely immédiatement et contacter votre médecin.

Si vous souhaitez arrêter de prendre Zoely parce que vous souhaitez être enceinte, reportez-vous à la rubrique 3, « Si vous arrêtez de prendre Zoely ».

L'utilisation de Zoely pendant l'allaitement n'est généralement pas recommandée. Si vous souhaitez utiliser la pilule pendant l'allaitement, vérifiez auprès de votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zoely n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Zoely contient du lactose

Si votre médecin vous a informée d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser Zoely ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute

Quand et comment prendre les comprimés

La plaquette de Zoely contient 28 comprimés pelliculés : 24 comprimés blancs contenant les substances actives (numérotés de 1 à 24) et 4 comprimés jaunes ne contenant pas les substances

actives (numérotés de 25 à 28).

À chaque fois que vous entamez une nouvelle plaquette de Zoely, prenez le comprimé actif blanc portant le numéro 1 dans le coin supérieur gauche (« Début »). Dans la colonne grise, choisissez parmi les 7 autocollants indiquant les jours celui dont le premier jour correspond à votre jour de début. Par exemple, si vous commencez un mercredi, prenez l'étiquette autocollante commençant par « MER ». Placez-la sur la plaquette, juste au-dessus de la rangée de comprimés actifs blancs, à l'endroit où il est écrit « Placez l'autocollant journalier ici ». Ceci vous permettra de vérifier chaque jour si vous avez bien pris votre comprimé.

Prenez un comprimé chaque jour à peu près au même moment, avec un peu d'eau si nécessaire. Suivez l'ordre indiqué par les flèches, sur la plaquette, c'est-à-dire en commençant par les comprimés actifs blancs puis en finissant par les comprimés placebo jaunes.

Vos règles (appelées hémorragie de privation) commenceront pendant les 4 jours où vous utiliserez les comprimés placebo jaunes. Elles débutent généralement 2-3 jours après la prise du dernier comprimé actif blanc et peuvent ne pas être terminées lorsque vous entamez la plaquette suivante.

Entamez la plaquette suivante immédiatement après avoir pris le dernier comprimé placebo jaune, même si vos règles ne sont pas encore terminées. Ainsi, vous entamerez toujours les nouvelles plaquettes le même jour de la semaine et vos règles arriveront également à peu près les mêmes jours chaque mois.

Certaines femmes peuvent ne pas avoir leurs règles tous les mois lorsqu'elles utilisent les comprimés placebo jaunes. Si vous avez pris Zoely tous les jours en suivant ces instructions, il est improbable que vous soyez enceinte (reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise[s] »).

Pour commencer votre première boîte de Zoely

Si vous n'avez utilisé aucun contraceptif contenant des hormones au cours du mois précédent
Commencez à prendre Zoely le premier jour du cycle (c.-à-d. le premier jour de vos règles). Si vous commencez à prendre Zoely le premier jour de vos règles, vous serez immédiatement protégé contre une grossesse. Vous n'avez pas besoin d'utiliser de méthode contraceptive supplémentaire.

Si vous utilisiez auparavant un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif combiné, anneau vaginal ou dispositif transdermique contraceptif)

Vous pouvez commencer à prendre Zoely de préférence le lendemain du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant la substance active) de votre plaquette actuelle (c'est-à-dire sans faire de pause dans la prise des comprimés). Si la plaquette de votre pilule précédente contient également des comprimés inactifs (placebo), vous pouvez commencer à prendre Zoely le lendemain du dernier comprimé **actif** (si vous n'êtes pas sûre de savoir duquel il s'agit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien). Vous pouvez également commencer à prendre Zoely plus tard, mais au maximum le lendemain du dernier jour de pause sans comprimés de votre ancienne pilule (ou le lendemain du dernier comprimé inactif de votre ancienne pilule). Si vous utilisiez un anneau vaginal ou un dispositif transdermique contraceptif, il est préférable de commencer à utiliser Zoely le jour du retrait de l'anneau ou du dispositif transdermique. Vous pouvez également débuter le traitement au plus tard le jour où vous auriez normalement commencé à utiliser l'anneau ou le dispositif transdermique suivant. Si vous suivez ces instructions, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire. Si vous avez des doutes quant à votre protection, demandez conseil à votre médecin.

Si vous utilisiez auparavant une pilule uniquement progestative (micropilule)

Vous pouvez arrêter de prendre la pilule uniquement progestative n'importe quel jour et commencer à prendre Zoely le lendemain, mais vous devez utiliser une méthode mécanique de contraception (par exemple un préservatif) pendant les 7 premiers jours de prise de Zoely.

Si vous utilisiez auparavant un contraceptif uniquement progestatif en injection, sous forme d'implant ou de dispositif intra-utérin (DIU) à libération hormonale

Commencez à utiliser Zoely le jour où l'injection suivante aurait dû être effectuée ou le jour du retrait de votre implant ou de votre DIU. Cependant, si vous avez des rapports sexuels, veillez à utiliser également une méthode mécanique de contraception pendant les 7 premiers jours de prise de Zoely.

Après avoir eu un enfant

Vous pouvez commencer à prendre Zoely 21 à 28 jours après l'accouchement. Si vous attendez plus de 28 jours avant de commencer, vous devez utiliser une méthode mécanique de contraception (par exemple un préservatif) pendant les 7 premiers jours d'utilisation de Zoely. Si, suite à un accouchement, vous avez eu des rapports sexuels avant d'avoir commencé à prendre Zoely, vous devez d'abord vous assurer de ne pas être enceinte ou attendre vos prochaines règles.

Si vous allaitez et que vous souhaitez commencer à prendre Zoely après avoir accouché, reportez-vous à la rubrique 2, « Grossesse et allaitement ».

Si vous avez un doute sur le bon moment pour commencer, interrogez votre médecin ou pharmacien.

Suite à une fausse-couche ou une interruption de grossesse

Suivez les conseils de votre médecin.

Si vous avez pris plus de Zoely que vous n'auriez dû

Aucun effet nocif grave n'a été signalé lorsqu'un trop grand nombre de comprimés de Zoely a été pris en même temps. Si vous avez pris plusieurs comprimés à la fois, vous pouvez alors vous sentir mal (nausées), vomir ou présenter des saignements vaginaux. Si vous avez pris un trop grand nombre de comprimés ou si vous vous apercevez qu'un enfant a pris Zoely, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Zoely

Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés **actifs blancs**.

- s'il s'est écoulé **moins de 24 heures** depuis l'oubli du comprimé, la fiabilité de la pilule en termes de protection contre la grossesse n'est pas altérée. Prenez le comprimé oublié dès que possible puis prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle.
- s'il s'est écoulé **24 heures ou plus** depuis l'oubli du comprimé, la fiabilité de la pilule en termes de protection contre la grossesse peut être réduite. Plus vous avez oublié de comprimés, plus votre risque d'être enceinte augmente. Le risque de grossesse est particulièrement élevé si vous oubliez des comprimés actifs **blancs** au début ou à la fin de la plaquette. Vous devez donc suivre les règles indiquées ci-dessous.

Jour 1-7 de prise des comprimés actifs blancs (voir l'illustration et le calendrier)

Prenez le comprimé actif blanc oublié dès que possible, même si cela implique de devoir prendre deux comprimés en même temps, et continuez de prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous devez toutefois utiliser une méthode mécanique de contraception (par exemple un préservatif) comme précaution supplémentaire jusqu'à ce que vous ayez pris les comprimés correctement pendant 7 jours d'affilée.

Si vous avez eu des rapports sexuels pendant la semaine précédant les comprimés oubliés, il est possible que vous tombiez ou soyez enceinte. Dans ce cas, contactez immédiatement votre médecin.

Jour 8-17 de prise des comprimés actifs blancs (voir l'illustration et le calendrier)

Prenez le dernier comprimé oublié dès que vous vous en apercevez (même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps) et prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si vous avez pris les comprimés correctement pendant les 7 jours précédant l'oubli du comprimé, la protection contre une grossesse n'est pas réduite et vous n'avez pas besoin de prendre de précaution supplémentaire.

Toutefois, si vous avez oublié plus d'1 comprimé, vous devez utiliser une méthode mécanique de contraception telle qu'un préservatif comme précaution supplémentaire jusqu'à ce que vous ayez pris les comprimés correctement pendant 7 jours d'affilée.

Jour 18-24 de prise des comprimés actifs blancs (voir l'illustration et le calendrier)

Le risque de grossesse est particulièrement élevé si vous oubliez des comprimés actifs blancs proches des comprimés placebo jaunes. Ce risque accru peut être évité en ajustant votre calendrier de traitement.

Les deux options suivantes s'offrent à vous. Vous n'avez pas besoin de prendre de précaution supplémentaire si vous avez pris les comprimés correctement pendant les 7 jours précédant l'oubli du comprimé. Si ce n'est pas le cas, vous devez suivre la première de ces deux options et utiliser une méthode mécanique de contraception (par exemple un préservatif) comme précaution supplémentaire jusqu'à ce que vous ayez pris les comprimés correctement pendant 7 jours d'affilée. Option 1 : prenez le dernier comprimé actif blanc oublié dès que possible, même si cela implique de devoir prendre deux comprimés en même temps, et continuez de prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Entamez la plaquette suivante dès que vous avez terminé les comprimés actifs blancs de la plaquette en cours, c'est-à-dire **sans prendre les comprimés placebo jaunes**. Il est possible que vous n'ayez pas vos règles avant de prendre les comprimés placebo jaunes de la seconde plaquette mais que vous ayez de légers saignements menstruels ou des saignements y ressemblant pendant la prise des comprimés actifs blancs.

Option 2 : arrêtez de prendre les comprimés actifs blancs et commencez à prendre les comprimés placebo jaunes pendant un maximum de 3 jours de façon à ce que le nombre total de comprimés placebo pris et de comprimés actifs blancs oubliés ne dépasse pas 4. À la fin de la prise des comprimés placebo jaunes, entamez la plaquette suivante.

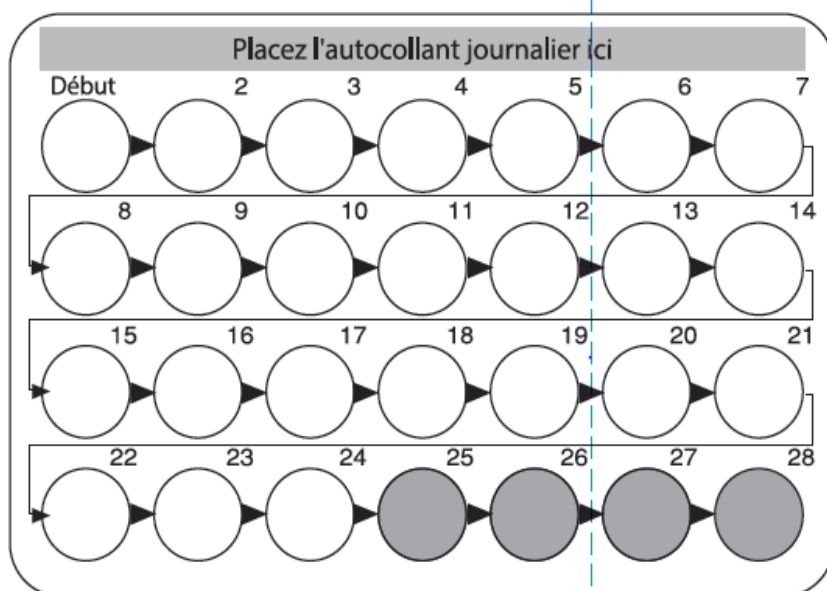
Si vous ne vous rappelez pas combien de comprimés actifs blancs vous avez oublié de prendre, suivez la première option, utilisez une méthode mécanique de contraception telle qu'un préservatif comme précaution supplémentaire jusqu'à ce que vous ayez pris les comprimés correctement pendant 7 jours d'affilée et contactez votre médecin (car il est possible que vous n'ayez pas été protégée contre la grossesse).

Si vous avez oublié de prendre des comprimés actifs blancs dans une plaquette et que vous n'avez pas vos règles habituelles lors de la prise des comprimés placebo jaunes de cette même plaquette, il est possible que vous soyez enceinte. Contactez votre médecin avant de commencer une nouvelle plaquette.

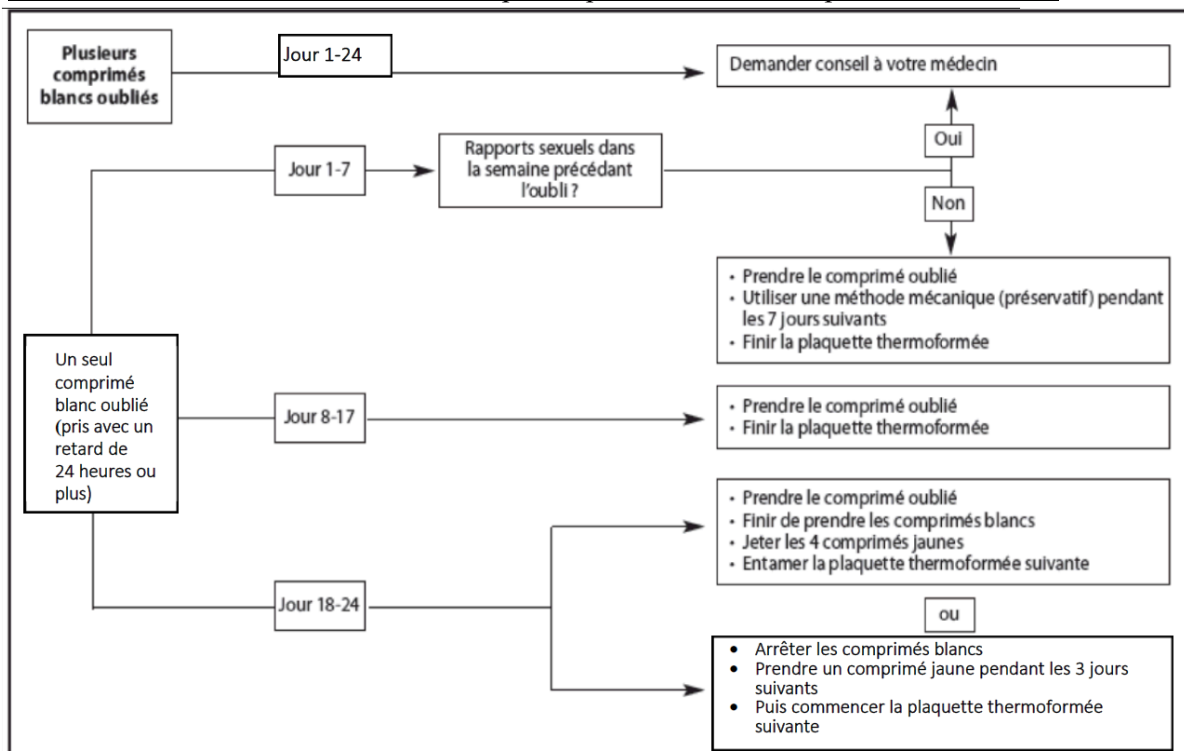
Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés placebo jaunes

Les 4 comprimés jaunes de la quatrième rangée sont des comprimés placebo ne contenant pas de substances actives. Si vous oubliez de prendre l'un de ces comprimés, la fiabilité de Zoely en termes de protection contre la grossesse est préservée. Jetez le(s) comprimé(s) placebo jaune(s) oublié(s) et commencez à prendre les comprimés de la plaquette suivante à l'heure habituelle.

Illustration



Calendrier : s'il s'est écoulé 24 heures ou plus depuis l'oubli des comprimés actifs blancs



Si vous avez vomi ou eu une diarrhée sévère

Si vous vomissez dans les 3 à 4 heures après avoir pris un comprimé actif blanc, ou si vous avez une diarrhée sévère, il y a un risque que la substance active de vos comprimés de Zoely n'ait pas été complètement absorbée par votre organisme. Cette situation est similaire à l'oubli d'un comprimé actif blanc. Suite à des vomissements ou à une diarrhée, vous devez prendre dès que possible un autre comprimé actif blanc à prélever sur une plaquette de réserve. Prenez si possible le comprimé actif blanc *dans les 24 heures* qui suivent l'heure habituelle à laquelle vous prenez votre pilule. Prenez le comprimé suivant au moment habituel. Si cela n'est pas possible ou si 24 heures ou plus se sont déjà écoulées, vous devez suivre les conseils indiqués à la rubrique « Si vous oubliez de prendre Zoely ». Si vous avez une diarrhée sévère, parlez-en à votre médecin.

Les comprimés jaunes sont des comprimés placebo qui ne contiennent aucune substance active. Si vous vomissez ou avez une diarrhée sévère dans les 3 à 4 heures après avoir pris un comprimé placebo jaune, la fiabilité de Zoely en termes de protection contre la grossesse est préservée.

Si vous souhaitez retarder vos règles

Même si cela est déconseillé, vous pouvez retarder vos règles en ne prenant pas les comprimés placebo jaunes de la quatrième rangée et en commençant immédiatement la nouvelle plaquette de Zoely. Il est possible que vous ayez de légers saignements menstruels ou des saignements y ressemblant lorsque vous utilisez la seconde plaquette. Lorsque vous souhaitez que vos règles commencent au cours de la seconde plaquette, arrêtez de prendre les comprimés actifs blancs et commencez à prendre les comprimés placebo jaunes. Finissez cette seconde plaquette en prenant les 4 comprimés placebo jaunes, puis commencez à prendre la plaquette suivante (la troisième). **Si vous n'êtes pas sûre de ce que vous devez faire, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.**

Si vous souhaitez modifier le jour d'arrivée de vos règles

Si vous prenez les comprimés conformément aux instructions fournies, vos règles surviendront pendant que vous prenez les comprimés placebo. Si vous souhaitez modifier le jour d'arrivée de vos

règles, il vous suffit de diminuer le nombre de jours sous placebo (lorsque vous prenez les comprimés jaunes). Vous ne devez jamais le prolonger (4 jours correspondent à la durée maximale). Par exemple, si vous commencez à prendre vos comprimés placebo jaunes un vendredi, et que vous préféreriez les commencer un mardi, vous devez entamer votre nouvelle plaquette 3 jours plus tôt que d'habitude. Il se peut que vous n'ayez aucun saignement durant la période raccourcie de prise de comprimés placebo jaunes. Pendant l'utilisation de la plaquette suivante, il se peut que vous constatiez de légers saignements menstruels ou des saignements y ressemblant les jours où vous prenez les comprimés actifs blancs. **Si vous n'êtes pas sûre de ce que vous devez faire, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.**

Si vous avez des saignements inattendus

Toutes les pilules combinées peuvent entraîner, pendant les quelques premiers mois, des saignements vaginaux irréguliers (« spotting » ou métrorragies) entre les règles. Vous aurez peut-être besoin d'utiliser des protections hygiéniques mais vous devez continuer de prendre vos comprimés comme d'habitude. Les saignements vaginaux irréguliers disparaissent généralement une fois que votre organisme s'est adapté à la pilule (habituellement au bout de 3 mois environ). Si les saignements persistent, deviennent abondants ou réapparaissent, contactez votre médecin.

Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s)

Les essais cliniques de Zoely ont montré que les règles pouvaient occasionnellement ne pas se produire à l'issue des 24 jours.

- Si vous avez pris tous les comprimés correctement et si vous n'avez pas eu de vomissements ou de diarrhée sévère, ni utilisé d'autres médicaments, il est alors très improbable que vous soyez enceinte. Continuez de prendre Zoely comme d'habitude. Reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous avez vomi ou eu une diarrhée sévère », ou à la rubrique 2, « Autres médicaments et Zoely ».
- Si vous n'avez **pas** pris tous les comprimés correctement ou si vos règles ont été absentes deux fois d'affilée, vous pourriez être enceinte. Contactez immédiatement votre médecin. N'entamez pas la plaquette suivante de Zoely tant que votre médecin n'a pas vérifié que vous n'êtes pas enceinte.

Si vous arrêtez de prendre Zoely

Vous pouvez arrêter de prendre Zoely à tout moment. Si vous ne souhaitez pas être enceinte, demandez d'abord conseil à votre médecin concernant les autres méthodes de contraception. Si vous arrêtez de prendre Zoely parce que vous souhaitez être enceinte, il est préférable d'attendre vos prochaines règles naturelles pour essayer d'être enceinte. Il vous sera ainsi plus facile de prévoir la date de l'accouchement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, en particulier si l'effet est sévère ou persistant, ou si vous remarquez une modification de votre état de santé qui pourrait selon vous être due à Zoely, parlez-en votre médecin.

Il existe une augmentation du risque de caillots sanguins dans les veines (thrombo-embolie veineuse [TEV]) ou dans les artères (thrombo-embolie artérielle [TEA]) chez toutes les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés. Pour plus de précisions sur les différents risques associés à la prise de contraceptifs hormonaux combinés, reportez-vous à la rubrique 2, « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Zoely ».

Les effets indésirables suivants ont été associés à l'utilisation de Zoely :

Très fréquent (peut toucher plus d'1 personne sur 10) :

- acné
- modification des règles (par exemple, absence ou irrégularité)

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- baisse d'appétit sexuel, dépression/humeur dépressive, changements d'humeur
- maux de tête ou migraine
- nausées (envie de vomir)
- règles abondantes, douleur dans les seins, douleur dans le bas du ventre
- prise de poids

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- augmentation de l'appétit, rétention d'eau (œdème)
- bouffées de chaleur
- abdomen (ventre) gonflé
- augmentation de la transpiration, perte de cheveux, démangeaisons, peau sèche, peau grasse
- lourdeur des membres
- règles régulières mais très peu abondantes, augmentation du volume des seins, grosseur dans le sein, production de lait en l'absence de grossesse, syndrome prémenstruel, douleur pendant les rapports sexuels, sécheresse du vagin ou de la vulve, spasmes de l'utérus
- irritabilité
- augmentation des enzymes du foie

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- caillots sanguins dans une veine ou une artère, par exemple :
 - dans une jambe ou un pied (thrombose veineuse profonde, TVP)
 - dans un poumon (embolie pulmonaire, EP)
 - crise cardiaque
 - accident vasculaire cérébral (AVC)
 - mini-AVC ou symptômes temporaires de type AVC, connus sous le nom d'accident ischémique transitoire (AIT)
 - caillots sanguins dans le foie, l'estomac/l'intestin, les reins ou un œil

Le risque d'apparition d'un caillot sanguin peut être plus élevé si vous présentez certains autres facteurs qui augmentent ce risque (voir rubrique 2 pour plus d'informations sur les facteurs augmentant le risque de caillots sanguins et les symptômes d'un caillot sanguin).

- diminution de l'appétit
- augmentation de l'appétit sexuel
- troubles de l'attention
- sécheresse des yeux, intolérance aux lentilles de contact
- sécheresse de la bouche
- taches de pigmentation brun doré, principalement sur le visage, pousse excessive des poils
- odeur vaginale, inconfort au niveau du vagin ou de la vulve
- faim
- maladie de la vésicule biliaire

Des réactions allergiques (hypersensibilité) ont été signalées chez les utilisatrices de Zoely, mais leur fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Des précisions supplémentaires concernant les modifications possibles des règles (par exemple, absence ou irrégularité) pouvant survenir lors de l'utilisation de Zoely sont fournies dans la rubrique 3, « Quand et comment prendre les comprimés », « Si vous avez des saignements inattendus » et « Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s) ».

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Zoely

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Les pilules combinées (y compris les comprimés de Zoely) dont vous n'avez plus besoin ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou dans le réseau d'assainissement municipal. Les substances actives hormonales présentes dans les comprimés peuvent avoir des effets nocifs sur le milieu aquatique. Rapportez-les dans une pharmacie ou bien éliminez-les de façon sécuritaire, conformément à la réglementation en vigueur. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zoely

- Les substances actives sont : l'acétate de nomégestrol et l'estradiol.
Comprimés pelliculés actifs blancs : chaque comprimé contient 2,5 mg d'acétate de nomégestrol et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate)
Comprimés pelliculés placebo jaunes : ces comprimés ne contiennent pas de substance active.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs et placebo jaunes) :
Lactose monohydraté (voir rubrique 2, « Zoely contient du lactose »), cellulose microcristalline (E460), crospovidone (E1201), talc (E553b), stéarate de magnésium (E572) et silice colloïdale anhydre
Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs) :
Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 et talc (E553b)
Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés placebo jaunes) :
Alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer noir (E172)

Qu'est-ce que Zoely et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés actifs (comprimés) sont blancs et ronds. Ils portent l'inscription « ne » sur les deux faces.

Les comprimés pelliculés placebo sont jaunes et ronds. Ils portent l'inscription « p » sur les deux faces.

Zoely est disponible en boîtes en carton contenant des plaquettes de 28 comprimés pelliculés (24 comprimés pelliculés actifs blancs et 4 comprimés pelliculés placebo jaunes). Présentations : 28, 84, 168 et 364 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Theramex Ireland Limited

3rd Floor, Kilmore House,
Park Lane, Spencer Dock,
Dublin 1
D01 YE64
Irlande

Fabricant

Delpharm Lille S.A.S.
Parc d'Activités Roubaix-Est
22 Rue de Toufflers
CS 50070
59452 LYS-LEZ-LANNOY
France

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pologne

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Pays-Bas

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'acétate de nomégestrol (NOMAC) et l'acétate de chlormadinone (CMA) sont tous deux des dérivés progestatifs aux effets antigonadotropes. Les deux progestatifs présentent également une activité antiœstrogénique, ainsi qu'une activité antiandrogénique. Leur activité antiandrogénique a été démontrée; elle est respectivement de 30 % (CMA) et de 90 % (NOMAC) par rapport à l'acétate de cyprotérone (CPA), qui a été défini comme le progestatif antiandrogénique de référence avec une activité antiandrogénique de 100 % chez les rats castrés traités par androgènes (Kuhl 2005).

Les indications approuvées pour l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone en monothérapie ou en association avec l'estradiol ou l'éthinylestradiol diffèrent entre les différents dosages et entre les différents pays. Dans l'ensemble, ces progestatifs sont indiqués dans les affections gynécologiques et les troubles menstruels, le traitement hormonal substitutif et, à des doses plus faibles, comme contraception hormonale.

Le méningiome est une forme rare de tumeur cérébrale qui se développe à partir des méninges. Bien que la plupart des méningiomes soient des tumeurs bénignes, leur localisation intracrânienne peut avoir des conséquences graves et potentiellement mortelles. Les femmes sont environ deux fois plus susceptibles de le développer que les hommes, ce qui suggère un rôle des hormones sexuelles dans la physiopathologie.

Le risque de méningiome associé à l'utilisation de l'acétate de nomégestrol est connu depuis 2018. En effet, ce risque a ensuite été examiné lors de l'évaluation PSUSA (PSUSA/00002181/201801) relative aux produits contenant de la nomégestrol en monothérapie, et a été ajouté aux informations sur le produit (IP). Dans l'intervalle, certaines publications ont rapporté des cas de régression du méningiome après l'arrêt du nomégestrol, suggérant un rôle hormonal/progestatif du médicament dans la croissance de ces tumeurs. En outre, le risque a été examiné lors de l'évaluation PSUSA relative au nomégestrol en association avec l'estradiol (PSUSA/00002182/201801), et a conduit à des modifications des IP afin de recommander une surveillance étroite des méningiomes en cas d'utilisation comme traitement hormonal substitutif (THS). Les IP de Zoely ont été modifiées afin de refléter ce risque.

Pour les médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone, une augmentation des cas rapportés de méningiomes a été observée en France en 2019, et d'autres mesures de minimisation des risques (MMR) ont été mises en œuvre au niveau national, notamment des modifications des IP de tous les produits contenant de la chlormadinone 5 ou 10 mg afin de refléter le risque de méningiome.

Afin de clarifier davantage la relation entre l'acétate de chlormadinone ou l'acétate de nomégestrol, et le risque de méningiome, deux études pharmacoépidémiologiques ont été menées par le groupe français EPI-PHARE (Nguyen et al. 2021), sur la base des données du SNDS (Système national des données de santé). Les résultats ont suggéré un risque accru de méningiome en fonction de la dose et de la durée du traitement par acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone.

Le 22 septembre 2021, l'autorité nationale compétente française (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a donc lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur la base de données de pharmacovigilance, et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'acétate de nomégestrol et des produits contenant de l'acétate de chlormadinone, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a adopté une recommandation le 7 juillet 2022, qui a ensuite été examinée par le CHMP, conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

L'efficacité de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol, également en association avec l'éthinylestradiol ou l'estradiol, dans leurs indications autorisées a été évaluée au moment de l'autorisation dans le cadre de procédures d'AMM centrales et nationales, et est considérée comme établie.

Les deux récentes études de cohortes de Nguyen et al. (2021), qui visait à évaluer l'impact réel de l'utilisation prolongée du CMA ou du NOMAC sur le risque de méningiome chez les femmes, vient s'ajouter aux connaissances actuelles bien définies, structurées et à long terme basées sur les données administratives de santé du SNDS (Système national des données de santé), qui couvre environ 99% de la population française. Les résultats ont montré un risque accru de méningiome intracrânien après exposition au CMA ou au NOMAC avec une dose cumulée élevée et une durée d'exposition plus longue, avec une diminution potentielle après l'arrêt du CMA ou du NOMAC. La force de l'association, les forts effets dose-dépendants et la réduction du risque observée après un arrêt du traitement d'au moins un an étayent l'association entre l'exposition au CMA/NOMAC et le risque accru de méningiomes.

L'analyse des cas après mise sur le marché indique également un risque accru de méningiome lors d'une utilisation à long terme avec des produits à forte dose (CMA 5 à 10 mg et NOMAC 3,75 à 5 mg) pour différentes indications. En ce qui concerne le CMA, la plupart des cas signalés font référence à l'utilisation du produit dans l'indication endométriose. En ce qui concerne le NOMAC, le plus grand nombre de cas a été signalé dans le cadre d'une utilisation hors AMM (contraception et endométriose), puis dans le cadre d'un traitement autorisé du léiomyome utérin et des saignements menstruels importants.

En outre, une analyse EudraVigilance (EV) des cas de méningiome signalés avec des médicaments contenant du CMA ou du NOMAC a permis d'extraire 359 rapports de cas impliquant des produits contenant du CMA et 461 rapports de cas impliquant des produits contenant du NOMAC, concernant presque tous une femme, la plupart du temps âgée de 40 à 60 ans. Les rapports de cas provenaient principalement de France, avec une forte augmentation en 2019. Seuls quelques rapports de cas concernant des médicaments combinés contenant du NOMAC à faible dose, tels que Zoely, ont été extraits.

Produits contenant du CMA à faible dose (1 à 2 mg) ou du NOMAC à faible dose (2,5 mg)

Le risque de méningiome associé à l'utilisation du CMA ou du NOMAC a été précédemment reconnu et se reflète actuellement dans les IP comme suit :

- Produits contenant du CMA à faible dose en monothérapie : contre-indication chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome.
- Médicaments combinés contenant du NOMAC à faible dose : contre-indication chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome, et mise en garde concernant le risque de méningiome.

Si, dans le cadre de l'examen, aucun risque accru spécifiquement lié à l'utilisation de produits à faible dose n'a pu être identifié, il est noté qu'il existe des situations dans lesquelles les patients peuvent être exposés à des produits à faible dose pendant une longue période et, par conséquent, le risque de méningiome associé aux produits à faible dose est considéré comme un risque potentiel important. Étant donné que le risque augmente avec l'augmentation de la dose cumulée, le PRAC a estimé qu'une mise en garde sur ce risque doit être reflétée dans les IP des produits contenant du CMA à faible dose (1 à 2 mg) ou du NOMAC à faible dose (2,5 mg), et que l'utilisation de ces produits doit être contre-indiquée chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome. Il convient de noter que pour certains produits, par exemple Zoely, une contre-indication et une mise en garde sur le risque de méningiome étaient déjà présentes dans les informations sur le produit. Toutefois, le PRAC

a recommandé d'apporter d'autres modifications à la formulation précédemment convenue afin de refléter les connaissances actuelles et d'être en conformité avec la classe. En outre, pour les produits contenant du CMA à faible dose ou du NOMAC à faible dose, un questionnaire de suivi ciblé doit être mis en œuvre (s'il n'a pas encore été établi) pour les cas de méningiomes, afin de disposer de rapports de qualité et de faciliter l'évaluation de la causalité à l'avenir. Les éléments clés de ce questionnaire de suivi ciblé ont été approuvés par le PRAC.

Produits contenant du CMA à forte dose (5 à 10 mg) ou du NOMAC à forte dose (3,75 à 5 mg)

Bien que le méningiome n'ait été signalé qu'en tant qu'événement rare avec des produits contenant du CMA, le lien de causalité entre le méningiome et les produits contenant du CMA à forte dose ou du NOMAC à forte dose est considéré comme établi. Sur cette base, il est considéré que le rapport bénéfice/risque pour les options thérapeutiques avec des produits à forte dose doit être limité aux situations dans lesquelles d'autres interventions sont considérées comme inappropriées, et le traitement doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. En outre, une contre-indication chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome doit être ajoutée aux IP, ainsi qu'une mise en garde indiquant que les symptômes du méningiome sont à surveiller et que le traitement doit être arrêté si un diagnostic de méningiome est posé chez le patient. En outre, le PRAC a recommandé que les informations sur les résultats des deux études épidémiologiques menées par Nguyen et al. soient reflétées dans les IP.

Au cours du présent examen, le PRAC a examiné la nécessité de recommander une surveillance par IRM des patients avant et régulièrement pendant le traitement par CMA ou NOMAC. Toutefois, compte tenu de la charge pesant sur chacun des patients et du très grand nombre d'IRM à réaliser pour diagnostiquer un seul cas de méningiome chez un patient sans aucun symptôme, en raison de la faible incidence de méningiome associé à l'utilisation de CMA/NOMAC, le PRAC a estimé que cette mesure ne serait pas proportionnée.

Au vu des résultats des études menées par Nguyen et al., il convient de rappeler aux professionnels de santé, au moyen d'une communication directe aux professionnels de santé (CDPS), la mise en garde et la contre-indication concernant le risque de méningiome pour tous les produits, et de les informer des nouvelles restrictions d'utilisation des produits contenant du CMA à forte dose ou de NOMAC à forte dose. La CDPS doit être diffusée conjointement par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché dans chaque État membre. Cette communication doit être diffusée aux endocrinologues, aux gynécologues, aux médecins généralistes, aux sociétés savantes et à tout autre groupe cible pertinent à définir plus précisément au niveau national.

Enfin, le PRAC a examiné la nécessité d'activités de pharmacovigilance supplémentaires pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques (MMR) proposées et a estimé que tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent analyser le comportement de prescription et la sensibilisation des prescripteurs et évaluer l'efficacité des MMR nouvellement introduites dans les prochains PSUR pour les substances actives respectives.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/EC pour tous les produits contenant de l'acétate de chlormadinone et tous les produits contenant de l'acétate de nomégestrol.
- Le PRAC a examiné les données disponibles sur le risque de méningiome pendant ou après l'utilisation de médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol, seul ou en association, en particulier les études épidémiologiques, y compris les

études de l'assurance maladie française (CNAM), ainsi que les rapports de cas après mise sur le marché et les données soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché.

- Le PRAC a conclu, à partir des données, que le risque absolu de méningiome causé par un traitement par des produits contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol reste faible. Cependant, le risque augmente avec l'augmentation des doses cumulées et de la durée du traitement par acétate de chlormadinone ou acétate de nomégestrol. Le PRAC a également noté que le risque de méningiome peut diminuer après l'arrêt du traitement.
- Le PRAC a donc recommandé que le traitement par des produits contenant de fortes doses d'acétate de chlormadinone (5 à 10 mg) ou d'acétate de nomégestrol (3,75 à 5 mg) soit limité aux situations dans lesquelles des traitements ou interventions alternatifs sont considérés comme inappropriés. Le traitement doit être limité à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. En outre, le comité a recommandé que ces produits à forte dose soient contre-indiqués chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome.
- Le PRAC a également conclu que, bien qu'aucun risque accru de méningiome n'ait été spécifiquement identifié à la suite de l'utilisation de médicaments contenant de l'acétate de chlormadinone ou de l'acétate de nomégestrol à faible dose, seul ou en association, il est noté qu'il existe des situations dans lesquelles les patients peuvent être exposés à des produits à faible dose pendant une longue période. Étant donné que le risque augmente avec l'augmentation des doses cumulées d'acétate de chlormadinone ou d'acétate de nomégestrol, le comité a recommandé que les produits contenant de l'acétate de chlormadinone à faible dose (1 à 2 mg) ou de l'acétate de nomégestrol à faible dose (2,5 mg) soient également contre-indiqués chez les patients atteints de méningiome ou ayant des antécédents de méningiome.
- Le comité a recommandé de nouvelles mises à jour des informations sur le produit des produits contenant de l'acétate de chlormadinone et des produits contenant de l'acétate de nomégestrol afin de refléter les connaissances actuelles sur le risque de méningiome.
- Le comité a recommandé que tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché évaluent l'efficacité des MMR nouvellement introduites dans les prochains PSUR pour les substances actives respectives.

Au vu des éléments ci-dessus, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant de l'acétate de chlormadinone et des produits contenant de l'acétate de nomégestrol reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Une CDPS sera diffusée pour informer les professionnels de santé des recommandations ci-dessus.

En conséquence, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des produits contenant de l'acétate de chlormadinone et des produits contenant de l'acétate de nomégestrol.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.

En conséquence, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du nomégestrol et des médicaments contenant de la chlormadinone reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Par conséquent, le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du nomégestrol et des médicaments contenant de la chlormadinone.