

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

Comprimés pelliculés actifs blancs : chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de nomégestrol acétate et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate).

Comprimés pelliculés placebo jaunes : ces comprimés ne contiennent pas de substance active.

Excipient :

Chaque comprimé pelliculé actif blanc contient 57,71 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé placebo jaune contient 61,76 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés actifs : blancs, ronds et portant l'inscription « ne » sur les deux faces.

Comprimés pelliculés placebo : jaunes, ronds et portant l'inscription « p » sur les deux faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les comprimés doivent être pris quotidiennement 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 soit 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).

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 thermoformée. 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 thermoformée.

Comment commencer Zoely

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

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

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

La femme doit commencer à prendre Zoely de préférence le lendemain 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 étaient utilisés précédemment

La femme peut arrêter la micropilule le jour de son choix et doit commencer à prendre Zoely le lendemain. Les implants ou DIU peuvent être retirés 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 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 aux femmes de débiter 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 estroprogestatif 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

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

S'il s'est écoulé moins de 12 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 plus de 12 heures 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

L'utilisatrice 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. En outre, une méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. 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

L'utilisatrice 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. 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 pendant 7 jours.

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. L'utilisatrice 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 thermoformée 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 thermoformée en cours. Elle peut alors prendre directement les comprimés placebo de la dernière rangée pendant maximum 4 jours, y compris le jour de l'oubli du comprimé, puis continuer avec la plaquette thermoformée 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.

Comprimés placebo jaunes oubliés

La protection contraceptive n'est pas altérée. Les comprimés jaunes situés sur la dernière (4^{ème}) rangée de la plaquette thermoformée 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, un autre comprimé doit être pris dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si ce délai de 12 heures est dépassé, les conseils

concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique 4.2 « Conduite à tenir en cas d'oubli », 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 thermoformée de Zoely sans prendre les comprimés placebo jaunes de la plaquette thermoformée en cours. Le prolongement peut être poursuivi aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs blancs de la nouvelle plaquette thermoformée. La prise normale de Zoely est ensuite recommencée une fois que les comprimés placebo jaunes de la deuxième plaquette thermoformée 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 thermoformée suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées).

4.3 Contre-indications

Les COC ne doivent pas être utilisés en présence des affections mentionnées ci-dessous. Comme aucune donnée épidémiologique n'est à ce jour disponible pour les COC contenant du 17 β -estradiol, les contre-indications à l'utilisation des COC contenant de l'éthinylestradiol sont jugées comme étant applicables à l'utilisation de Zoely. 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 :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de Zoely.
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (par exemple : infarctus du myocarde) ou événement avant-coureur (par exemple : accident ischémique transitoire, angor).
- Présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC).
- Antécédent de migraine avec symptômes neurologiques focaux.
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de facteurs de risque multiples de thrombose veineuse ou artérielle (voir rubrique 4.4) tels que :
 - diabète sucré avec complications vasculaires ;
 - hypertension artérielle sévère ;
 - dyslipoprotéïnémie sévère.
- Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que : résistance à la protéine C activée (PCa), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéïnémie et anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioliipine, anticoagulant lupique).
- 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.
- Saignements vaginaux d'étiologie inconnue.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si l'un(e) des affections/facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent(e), les bénéfici(e)s de Zoely doivent être évalués au regard des risques possibles chez la patiente concernée et discutés avec elle avant qu'elle ne décide de commencer à utiliser Zoely. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition de l'une de ces affections ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit contacter son médecin. Le médecin décidera alors s'il est nécessaire ou non d'interrompre le traitement par Zoely. Toutes les informations fournies ci-dessous sont basées sur les données épidémiologiques concernant les COC contenant de l'éthinylestradiol. Zoely contient du 17 β -estradiol. Comme aucune donnée épidémiologique n'est à ce jour disponible pour les COC contenant de l'estradiol, les mises en garde sont jugées comme étant applicables à l'utilisation de Zoely.

Troubles de la circulation

- L'utilisation de tout COC (y compris Zoely) implique un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) en comparaison avec leur non-utilisation. Le surplus de risque de TEV est maximal pendant la toute première année d'utilisation d'un contraceptif oral combiné.
- Les études épidémiologiques ont indiqué que chez les femmes ne présentant aucun facteur de risque connu de TEV et qui utilisent des contraceptifs oraux combinés à faible dose d'œstrogènes (< 50 μ g d'éthinylestradiol), l'incidence de TEV représente de 20 cas pour 100 000 années-patientes (pour les COC contenant du lévonorgestrel) à 40 cas pour 100 000 années-patientes (pour les COC contenant du désogestrel/gestodène). Ce chiffre est à mettre en regard des 5 à 10 cas pour 100 000 années-patientes chez les non-utilisatrices, et des 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est fatale dans 1 à 2 % des cas. On ignore quelle influence Zoely exerce sur ce risque en comparaison avec les autres COC.
- Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des COC à un risque accru de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).
- Bien qu'extrêmement rares, des thromboses ont été signalées dans d'autres vaisseaux sanguins (par exemple des veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes) chez les utilisatrices de COC. Le lien entre ces événements et l'utilisation de COC n'est pas établi de façon unanime.
- Les symptômes de thrombose veineuse ou artérielle ou d'AVC peuvent être notamment les suivants : douleur et/ou gonflement unilatéraux inhabituels d'une jambe ; douleur soudaine et sévère dans la poitrine, avec ou sans irradiation dans le bras gauche ; essoufflement soudain ; apparition soudaine d'une toux ; céphalées inhabituelles, sévères, durables ; cécité brutale, partielle ou totale ; diplopie ; élocution confuse ou aphasie ; vertiges ; évanouissement avec ou sans convulsions focalisées ; survenue brutale d'une parésie ou d'un engourdissement très important d'un hémicorps ou d'une partie du corps ; troubles moteurs ; douleur abdominale aiguë.
- Le risque d'événement thromboembolique veineux chez les utilisatrices de COC augmente dans les cas suivants :
 - avec l'âge ;
 - en cas d'antécédents familiaux (thromboembolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, la patiente sera adressée à un spécialiste pour avis avant l'utilisation d'un contraceptif hormonal ;
 - en cas d'immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, chirurgie des membres inférieurs ou traumatisme majeur. Dans ces cas, il est conseillé de suspendre l'utilisation du contraceptif (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée) et de ne le recommencer que deux semaines après la reprise d'une mobilité complète. Un traitement antithrombotique doit être envisagé si l'utilisation des COC n'a pas été interrompue en amont ;
 - en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²).
- Le rôle potentiel des varices et de la thrombophlébite superficielle sur la survenue de la thrombose veineuse n'est pas établi.

- Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de COC augmente dans les cas suivants :
 - avec l'âge ;
 - avec le tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est massif et l'âge avancé, en particulier après 35 ans. Il sera vivement conseillé aux femmes âgées de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un COC) ;
 - en cas de dyslipoprotéinémie ;
 - en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
 - en cas d'hypertension artérielle ;
 - en cas de migraine ;
 - en cas de valvulopathie cardiaque ;
 - en cas de fibrillation auriculaire ;
 - en cas d'antécédents familiaux (thrombose artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, la patiente sera adressée à un spécialiste pour avis avant l'utilisation d'un contraceptif hormonal.
- Les autres affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables vasculaires sont notamment le diabète, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (par exemple maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et la drépanocytose.
- Le risque accru de thrombose en période puerpérale doit être pris en compte (pour les questions de « Grossesse et allaitement », voir la rubrique 4.6).
- L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines au cours de l'utilisation de COC (prodrome éventuel d'un AVC) peut justifier l'arrêt immédiat de l'utilisation de Zoely. Il doit être spécifiquement indiqué aux femmes utilisant des COC de contacter leur médecin en cas de symptômes évocateurs de thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l'utilisation du COC doit être interrompue. Une contraception adéquate doit être instaurée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumariniques).

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 µg 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.

Autres pathologies

- En cas d'hypertriglycéridémie 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.
- Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'angioedème.
- 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 lors de la grossesse ou d'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 d'aggravation de dépression, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique 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.
- 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.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un COC, un bilan complet des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectué et toute grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et, en cas d'indication clinique, 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 sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice et de respecter les conseils fournis. La fréquence et la nature des visites de contrôle ultérieures 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 oraux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (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 (voir rubrique 4.5).

Contrôle du cycle

Avec tous les COC, des saignements irréguliers (« spotting » 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 « spotting » 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 ignore 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).

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

Interactions

Influence des autres médicaments sur Zoely

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

Parmi les exemples de substances actives inductrices des enzymes hépatiques et donc susceptibles d'entraîner une clairance accrue des hormones sexuelles, il convient de citer : la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine ainsi que les médicaments ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis et, dans une moindre mesure, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate et la griséofulvine. Les inhibiteurs de la protéase du VIH ayant un potentiel d'induction (par exemple, ritonavir et nelfinavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple, névirapine et éfavirenz) peuvent également agir sur le métabolisme hépatique.

En cas de traitement par des inducteurs des enzymes hépatiques, une méthode contraceptive mécanique doit être utilisée pendant la durée de l'administration du médicament concomitant 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.

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. L'utilisation concomitante de rifampicine diminue l'ASC_{0-∞} du nomégestrol acétate de

95 % et augmente l'ASC_{0-tlast} 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 noméggestrol 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 oraux peuvent altérer la métabolisation de certains autres médicaments. Il convient d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des interactions avec la lamotrigine.

Analyses de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques d'évaluation des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses), par exemple la transcortine et les fractions lipidiques/lipoprotéïniques, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale.

4.6 Fécondité, 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 noméggestrol acétate / estradiol (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

Allaitement

Les stéroïdes contraceptifs 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.

Fécondité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés avec Zoely. Cependant, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de COC.

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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables possiblement liés à Zoely qui ont été signalés chez les utilisatrices sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

Tous les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

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		troubles de l'attention
Affections oculaires				intolérance aux lentilles de contact/sécheresse oculaire
Affections vasculaires			bouffées vasomotrices	
Affections gastro-intestinales		nausées	distension abdominale	sécheresse buccale
Affectations 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	

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

Description des effets indésirables majeurs

Un certain nombre d'effets indésirables a été signalé chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés contenant de l'éthinylestradiol ; ils sont détaillés dans la rubrique 4.4.

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, associations à dose fixe, code ATC : G03AA14.

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 naturel 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.

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

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.

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.

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 progestatifs prévisibles.

Des études de toxicité pour la reproduction conduit 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

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Présentations : 28 et 84 (3 x 28) 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 S.r.l.
Via Messina 38
20154 Milano
Italie

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

EU/1/11/690/001
EU/1/11/690/002

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

Date de première autorisation : 27 Juillet 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Organon (Ireland) Ltd.
Drynam Road,
Swords,
Co. Dublin
Irlande

Delpharm Lille S.A.S.
Z.I. de Roubaix Est
Rue de Toufflers
59390 Lys-Lez-Lannoy
France

Laboratoire Theramex
6, avenue Albert II
B.P. 59
MC 98007 Monaco Cedex
Monaco

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présentée dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 7 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le rapport périodique de pharmacovigilance suivant.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

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).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
84 (3 x 28) 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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue 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 S.r.l.
Via Messina 38
20154 Milano
Italie

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

zoely

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

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 S.r.l.

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 thermoformées, 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 thermoformée :] Plaquette 2

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

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

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

Nomégestrol acétate / estradiol

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans 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
 - N'utilisez jamais Zoely
 - Faites attention avec Zoely
 - Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin
 - Caillots sanguins (thrombose)
 - Cancer
 - Analyses de laboratoire
 - Utilisation chez les adolescentes
 - Utilisation d'autres médicaments
 - Grossesse et allaitement
 - Conduite de véhicules et utilisation de machines
 - Informations importantes concernant certains composants de Zoely
3. Comment utiliser Zoely
 - Quand et comment prendre les comprimés
 - Pour commencer votre première boîte de Zoely
 - Si vous avez pris plus de Zoely que vous n'auriez dû (surdosage)
 - Si vous oubliez de prendre Zoely
 - Si vous avez vomi ou eu une diarrhée sévère
 - Si vous souhaitez retarder vos règles
 - Si vous souhaitez modifier le jour d'arrivée de vos règles
 - Si vous avez des saignements inattendus
 - Si vous n'avez pas eu vos règles à une ou plusieurs reprise(s)
 - Si vous arrêtez de prendre Zoely
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zoely
6. Informations supplémentaires

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 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 ».

- L'estradiol, l'estrogène contenu dans Zoely, est identique à l'hormone produite par vos ovaires au cours de votre cycle menstruel.
- Le nomégestrol acétate, le progestatif contenu dans Zoely, est un dérivé de la progestérone, hormone produite par vos ovaires au cours de votre cycle menstruel.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER ZOELY

Remarques générales

Avant de commencer à prendre Zoely, votre médecin vous posera quelques questions sur vos antécédents médicaux et ceux de vos proches parents. Il mesurera également votre tension artérielle et, selon le cas, pourra également procéder à d'autres examens.

Dans cette notice, plusieurs situations imposant d'arrêter de prendre la pilule ou pouvant en réduire la fiabilité sont décrites. 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 être fiables 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 VIH (SIDA) ou toute autre maladie sexuellement transmissible.

N'utilisez jamais Zoely

Dans certaines situations, **vous ne devez pas utiliser** de pilule combinée.

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes avant de commencer votre traitement par Zoely, informez-en votre médecin. Votre médecin pourra alors vous conseiller d'utiliser une autre méthode de contraception (non hormonale) :

- si vous êtes allergique à l'estradiol ou au nomégestrol acétate, ou à l'un des autres composants contenus dans Zoely ;
- si vous avez (ou avez eu un jour) un caillot dans les vaisseaux sanguins (thrombose veineuse) de vos jambes, poumons (embolie pulmonaire) ou autres organes. Pour connaître les signes éventuels d'un caillot sanguin, reportez-vous à la rubrique 2, « Caillots sanguins (thrombose) » ;
- si vous avez eu un jour une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ;
- si vous avez (ou avez eu un jour) une affection pouvant être le signe avant-coureur d'une crise cardiaque (comme une angine de poitrine, provoquant des douleurs sévères dans la poitrine) ou d'un accident vasculaire cérébral (comme un accident ischémique transitoire, AIT, une légère attaque cérébrale passagère) ;
- si vous êtes atteinte d'une maladie susceptible d'aggraver le risque d'apparition de caillots sanguins dans vos artères, notamment :
 - un diabète ayant endommagé vos vaisseaux sanguins,
 - une pression artérielle très élevée,
 - des taux très élevés de graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez une affection nuisant à la coagulation de votre sang, comme un déficit en protéine C par exemple ;
- si vous avez (avez eu) un type de migraine appelé « migraine avec aura » ;
- si vous avez (avez eu) une inflammation du pancréas (pancréatite) associée à des taux de graisses élevés dans le sang ;
- si vous avez (avez eu) une maladie du foie sévère et que votre foie n'a pas encore retrouvé un fonctionnement normal ;
- si vous avez (avez eu) une tumeur du foie bénigne ou maligne ;
- si vous avez (avez eu) ou pourriez avoir un cancer du sein ou des organes génitaux ;
- si vous présentez des saignements vaginaux inexpliqués.

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.

Faites attention avec Zoely

Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin

Contactez votre médecin dès que possible :

- si vous 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'utilisez jamais Zoely » ; pensez également aux changements de l'état de santé de vos proches parents) ;
- si vous sentez une grosseur dans un sein ;
- 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 un urticaire accompagné de difficultés à respirer ;
- si vous allez utiliser d'autres médicaments (reportez-vous également à la rubrique 2, « Utilisation d'autres médicaments ») ;
- si vous devez être immobilisée ou opérée (parlez-en à votre médecin au moins quatre semaines à l'avance) ;
- si vous présentez des saignements vaginaux abondants inhabituels ;
- si vous avez oublié de prendre deux comprimés ou plus pendant la première semaine de la plaquette thermoformée et que vous avez eu des rapports sexuels au cours des sept jours précédents (reportez-vous également à la rubrique 3, « Si vous oubliez de prendre Zoely ») ;
- si vous avez une diarrhée sévère ;
- si vos règles ne sont pas arrivées et que vous suspectez que vous pourriez être enceinte (n'entamez pas la plaquette thermoformée 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) »).

Arrêtez de prendre les comprimés et contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez les signes éventuels d'un caillot sanguin. Ces symptômes sont décrits dans la rubrique 2, « Caillots sanguins (thrombose) ».

Dans certaines situations, **vous devez faire particulièrement attention** lors de l'utilisation d'une pilule combinée.

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, informez-en votre médecin. Prévenez également votre médecin si l'un de ces problèmes apparaît ou s'aggrave pendant l'utilisation de Zoely :

- si vous avez un angioedème héréditaire. 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 produits contenant des estrogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'un angioedème ;
- si l'un de vos proches a ou a eu un cancer du sein ;
- si vous souffrez d'épilepsie (reportez-vous à la rubrique 2, « Utilisation d'autres médicaments ») ;
- si vous avez une maladie du foie (par exemple, une jaunisse) ou de la vésicule biliaire (par exemple, des calculs biliaires) ;
- si vous souffrez de diabète ;
- si vous souffrez de dépression ;
- si vous êtes atteinte de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique (une inflammation chronique des intestins) ;
- si vous avez un LED (lupus érythémateux disséminé, une maladie qui affecte vos défenses naturelles) ;
- si vous avez un SHU (syndrome hémolytique et urémique, un trouble de la coagulation sanguine qui entraîne une défaillance des reins) ;

- si vous êtes atteinte de drépanocytose (maladie héréditaire qui touche les globules rouges) ;
- si vous présentez un taux élevé d'acides gras dans le sang (hypertriglycéridémie) ou des antécédents familiaux de cette maladie (hypertriglycéridémie familiale). Le cas échéant, vous pouvez être exposée à un risque accru de pancréatite (inflammation du pancréas) si vous utilisez des contraceptifs combinés ;
- si vous avez une maladie qui est apparue pour la première fois ou s'est aggravée pendant une grossesse ou une utilisation antérieure d'hormones sexuelles (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](reportez-vous à la rubrique 2, « Dans quels cas devez-vous contacter votre médecin ») ;
- si vous avez (ou avez eu un jour) un chloasma (taches de pigmentation brunes/jaunâtres, 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 ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une longue durée (reportez-vous à la rubrique 2, « Caillots sanguins (thrombose) »).

Caillots sanguins (thrombose)

Caillots sanguins dans une veine

Lorsqu'un caillot sanguin est présent dans une veine (thrombose veineuse), la veine peut être bouchée. Ceci peut se produire dans les veines des jambes, des poumons (embolie pulmonaire) ou de tout autre organe.

L'utilisation d'une pilule combinée augmente le risque d'apparition de ce type de caillots par comparaison avec les femmes qui ne prennent pas de pilule combinée. Le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est à son maximum lors de la première année d'utilisation de la pilule. Ce risque n'est pas aussi élevé que le risque d'apparition d'un caillot sanguin pendant la grossesse. Le risque d'apparition de caillots sanguins dans une veine chez les utilisatrices de pilules combinées est encore accru dans les cas suivants :

- avec l'âge ;
- si l'un de vos proches parents a eu un caillot sanguin dans la jambe, le poumon ou au autre organe à un âge peu avancé ;
- si vous avez une surcharge pondérale ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une longue période en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est plâtrée.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, il est important de prévenir votre médecin que vous utilisez Zoely car il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter d'utiliser votre contraceptif hormonal plusieurs semaines avant une intervention chirurgicale ou pendant que vous êtes immobilisée. Votre médecin vous indiquera également à quel moment vous pourrez recommencer à utiliser Zoely une fois que vous serez remise sur pieds.

Caillots sanguins dans une artère

La présence d'un caillot sanguin dans une artère peut entraîner de graves problèmes. Par exemple, un caillot sanguin dans une artère du cœur peut provoquer une crise cardiaque et, dans le cerveau, il peut entraîner un accident vasculaire cérébral.

L'utilisation d'une pilule combinée a été associée à une augmentation du risque de caillots dans les artères. Ce risque est encore accru dans les situations suivantes :

- avec l'âge ;
- **si vous fumez.**
Il est fortement recommandé d'arrêter de fumer lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal tel que Zoely, en particulier si vous êtes âgée de plus de 35 ans ;
- si vous avez une surcharge pondérale ;
- si vous avez une pression artérielle élevée ;
- si l'un de vos proches parents a eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral à un âge peu avancé ;

- si vous avez des taux élevés de graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie de la valve cardiaque, troubles du rythme).

Symptômes des caillots sanguins

Arrêtez de prendre les comprimés et consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez les signes éventuels d'un caillot sanguin, comme :

- une toux soudaine inhabituelle ;
- une douleur intense dans la poitrine, pouvant s'étendre au bras gauche ;
- un essoufflement ;
- des maux de tête inhabituels, intenses ou durables ou une aggravation de migraines ;
- une perte de vision partielle ou totale, ou un dédoublement de la vision ;
- une élocution confuse ou des troubles du langage ;
- un changement soudain de votre sens de l'ouïe, de l'odorat ou du goût ;
- des vertiges ou des évanouissements ;
- une faiblesse ou un engourdissement d'une partie du corps ;
- une douleur intense dans l'abdomen ;
- une douleur intense ou un gonflement touchant l'une de vos jambes.

Le rétablissement, suite à un caillot sanguin, n'est pas toujours complet. Dans de rares cas, il peut s'ensuivre une invalidité grave et permanente ou le caillot sanguin peut même être fatal.

Juste après un accouchement, les femmes sont davantage exposées à un risque de formation de caillots sanguins. Demandez à votre médecin combien de temps après avoir donné naissance vous pouvez commencer à prendre une pilule combinée.

Cancer

Le cancer du sein a été observé légèrement plus souvent chez les femmes utilisant des pilules combinées mais on ignore 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 sont examinées 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, « Faites attention avec Zoely »).

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

Le cancer du col 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 sur une longue durée. On ignore si ceci est dû à l'utilisation des contraceptifs hormonaux ou à d'autres facteurs, comme une différence des comportements sexuels.

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.

Utilisation chez les adolescentes

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

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou des plantes médicinales, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Pensez

également à signaler systématiquement à tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui vous le délivre) que vous utilisez Zoely. Ils pourront vous indiquer si vous devez recourir à une méthode (mécanique) de contraception complémentaire et pendant combien de temps.

- 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, ritonavir, névirapine, nelfinavir, éfavirenz) ;
 - d'autres maladies infectieuses (par exemple griséofulvine) ;
 - l'hypertension artérielle pulmonaire (bosentan).
- La plante médicinale appelée millepertuis 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 en parler avec votre médecin.
- 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.

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 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, demandez conseil à votre médecin.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est improbable que Zoely ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Zoely

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

3. COMMENT UTILISER ZOELY

Quand et comment prendre les comprimés

La plaquette thermoformée de Zoely contient 28 comprimés : 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 thermoformée 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 ». Collez-la sur la plaquette thermoformée, juste au-dessus de la rangée de comprimés actifs blancs, à l'endroit où il est écrit « Placez ici l'étiquette indiquant les jours de la semaine ». 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 thermoformée, 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 le dernier comprimé actif blanc et peuvent ne pas être terminées lorsque vous entamez la plaquette thermoformée suivante.

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

Certaines utilisatrices peuvent ne pas avoir leurs règles tous les mois lors de la prise des comprimés 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'utilisiez aucun contraceptif hormonal au cours du mois précédent

Commencez à prendre Zoely le premier jour de votre cycle (c.-à-d. le premier jour de vos règles). Zoely sera immédiatement actif. 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 patch contraceptif)

Vous pouvez commencer à prendre Zoely le lendemain du dernier comprimé de la plaquette thermoformée de votre pilule précédente (c'est-à-dire sans faire de pause dans la prise des comprimés). Si la plaquette thermoformée 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 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 patch contraceptif, il est préférable de commencer à utiliser Zoely le jour du retrait de l'anneau ou du patch. Vous pouvez également débiter le traitement au plus tard le jour où vous auriez normalement commencé à utiliser l'anneau ou le patch suivant.

Si vous suivez ces instructions, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

Si vous utilisiez auparavant une pilule uniquement progestative (micropilule)

Vous pouvez arrêter de prendre la micropilule n'importe quel jour et commencer à prendre Zoely le lendemain. 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.

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 aussi utiliser une méthode mécanique de contraception 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, assurez-vous de ne pas être enceinte ou attendez les règles suivantes. Si vous souhaitez commencer à prendre Zoely après avoir accouché et que vous allaitez, reportez-vous également à la rubrique 2, « Grossesse et allaitement ».

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

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 avoir des nausées, des vomissements ou des saignements vaginaux. Si vous vous apercevez qu'un enfant a pris Zoely, demandez conseil à votre médecin.

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 12 heures** depuis l'oubli du comprimé, la fiabilité de la pilule n'est pas altérée. Prenez le comprimé oublié dès que vous vous en apercevez puis prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle.
- s'il s'est écoulé **plus de 12 heures** depuis l'oubli du comprimé, la fiabilité de la pilule peut être réduite. Plus vous avez oublié de comprimés consécutifs, plus l'efficacité du contraceptif risque d'être réduite. Le risque de grossesse est particulièrement élevé si vous oubliez des comprimés actifs **blancs** au début ou à la fin de la plaquette thermoformée. 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 dernier comprimé actif blanc oublié dès que vous vous en apercevez (même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps) et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Vous devez toutefois utiliser une méthode mécanique de contraception comme précaution supplémentaire pendant les 7 jours suivants.

Si vous avez eu des rapports sexuels pendant la semaine précédant les comprimés oubliés, il est possible que vous tombiez enceinte. Vous devez donc contacter 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. 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 précaution supplémentaire pendant 7 jours.

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.

Deux options s'offrent à vous :

Option 1)

Prenez le dernier comprimé actif blanc 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. Entamez la plaquette thermoformée suivante dès que vous avez terminé les comprimés actifs blancs de la plaquette thermoformée 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 thermoformée mais que vous ayez de très légères pertes de sang (« spotting ») ou des saignements irréguliers (métrorragies) pendant la prise des comprimés actifs blancs.

Option 2)

Arrêtez de prendre les comprimés actifs blancs immédiatement et passez directement aux comprimés placebo jaunes. À la fin des comprimés placebo, entamez la plaquette thermoformée suivante.

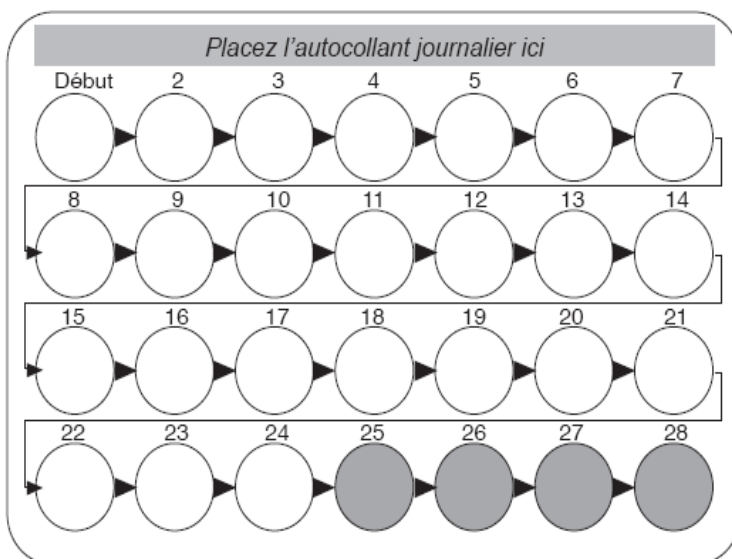
Si vous ne vous rappelez pas combien de comprimés actifs blancs vous avez oublié de prendre, suivez la première option, utilisez une méthode mécanique de contraception comme précaution pendant les 7 jours suivants et contactez votre médecin.

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

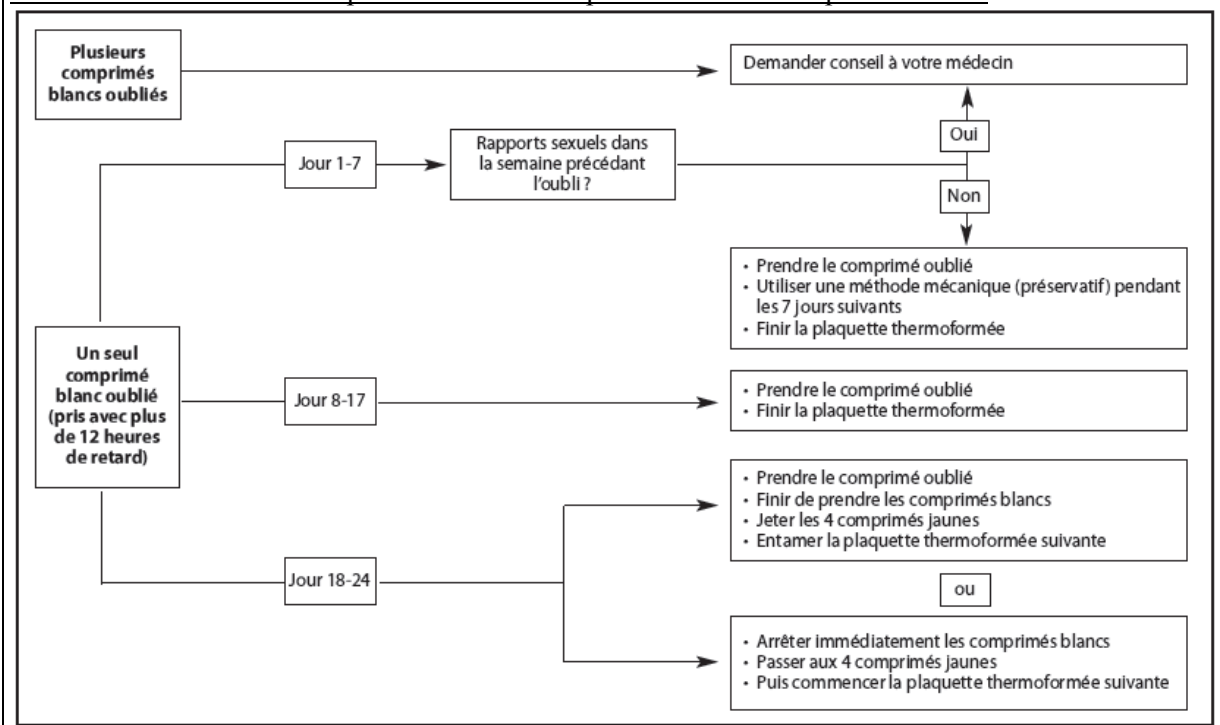
Comprimés placebo jaunes oubliés

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 est préservée. Jetez le(s) comprimé(s) placebo jaune(s) oublié(s) et continuez à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Illustration



Calendrier : s'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis l'oubli des comprimés 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 est possible que les composants actifs de votre comprimé de Zoely n'aient pas été complètement absorbés 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 thermoformée de réserve. Prenez si possible le comprimé actif blanc *dans les 12 heures* qui suivent l'heure habituelle à laquelle vous prenez votre pilule. Si cela n'est pas possible ou si les 12 heures 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 jaune, la fiabilité de Zoely est préservée.

Si vous souhaitez retarder vos règles

Vous pouvez retarder vos règles en ne prenant pas les comprimés placebo jaunes et en commençant immédiatement la nouvelle plaquette thermoformée de Zoely. Il est possible que vous ayez de légers saignements menstruels ou des saignements y ressemblant lorsque vous utilisez la seconde plaquette thermoformée. Lorsque vous souhaitez que vos règles commencent au cours de la seconde plaquette thermoformée, arrêtez de prendre les comprimés actifs blancs et commencez à prendre les comprimés placebo jaunes. Après avoir pris les 4 comprimés placebo jaunes de la seconde plaquette thermoformée, commencez à prendre la plaquette thermoformée suivante (la troisième).

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 un vendredi, et que vous préféreriez les commencer un mardi, vous devez entamer votre nouvelle plaquette thermoformée 3 jours plus tôt que d'habitude. Il se peut que vous n'avez aucun saignement durant la période raccourcie de prise de comprimés placebo jaunes. Pendant l'utilisation de la plaquette thermoformée suivante, il se peut que vous constatiez de très légères pertes de sang (« spotting ») ou des métrorragies les jours où vous prenez les comprimés actifs blancs.

Si vous n'êtes pas sûre de ce que vous devez faire, consultez votre médecin.

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, « Utilisation d'autres médicaments ».
- 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 thermoformée 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 vous est recommandé d'attendre vos prochaines règles naturelles pour essayer de concevoir. 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 ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

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

Contactez votre médecin si vous remarquez un effet indésirable, en particulier s'il est intense ou persistant, ou un changement de votre état de santé qui pourrait, selon vous, être causé par la pilule. Les effets indésirables graves observés avec la pilule, ainsi que les symptômes associés, sont décrits dans la rubrique 2 « Caillots sanguins (thrombose) » et « Cancer ».

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

Très Fréquent (touche plus d'1 utilisatrice sur 10) :

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

Fréquent (touche 1 à 10 utilisatrices sur 100) :

- 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 (touche 1 à 10 utilisatrices sur 1 000) :

- augmentation de l'appétit ; rétention d'eau (œdème)
- bouffées de chaleur
- abdomen 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 (touche 1 à 10 utilisatrices sur 10 000) :

- 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 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) ».

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ZOELY

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

Ne pas utiliser Zoely après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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 composants hormonaux actifs présents 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. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Zoely

- Les substances actives sont :
dans les comprimés pelliculés actifs blancs : chaque comprimé contient 2,5 mg d'acétate de nomégestrol et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate)
dans les 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, 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 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 de 1 ou 3 plaquette(s) thermoformée(s) de 28 comprimés pelliculés (24 comprimés pelliculés actifs blancs et 4 comprimés pelliculés placebo jaunes).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Theramex S.r.l.

Via Messina 38

20154 Milano

Italie

Fabricant

Organon (Ireland) Limited
Drynam Road,
Swords, Co.
Dublin,
Irlande

Delpharm Lille S.A.S.
Z.I. de Roubaix Est
Rue de Toufflers
59390 Lys-Lez-Lannoy
France

Laboratoire Theramex
6, avenue Albert II
B.P. 59
MC 98007 Monaco Cedex
Monaco

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: + 32 (0)38 20 73 73

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Merck Sharp and Dohme Cyprus Limited
Tel: + 357 22866700
malta_info@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 (0) 23 515 3153)
medicalinfo.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@merck.com

España

Teva Pharma S.L.U
Tel: +34 91 387 32 80

France

LABORATOIRE THERAMEX
Tél: + 377 92 05 08 08

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 8917981

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Schering-Plough Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4465808
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tfn: + 46 (0)77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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