

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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.

Excipients à effet notoire:

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. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les comprimés doivent être pris 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 a été terminée, sans faire de pause et qu'une hémorragie de privation soit présente ou pas. L'hémorragie de privation commence habituellement 2-3 jours après la prise du dernier comprimé blanc et peut ne pas être terminée avant que la boîte suivante soit entamée. Voir « Contrôle du cycle » dans la rubrique 4.4.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

Voie orale.

Comment prendre Zoely

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

Comment commencer Zoely

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

La plaquette doit être entamée le 1^{er} jour du cycle 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 était utilisé précédemment

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

Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre

La femme peut commencer 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 de comprimés

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

S'il s'est écoulé moins de 24 heures depuis l'oubli d'un comprimé actif, la protection contraceptive n'est pas altérée. La femme doit alors prendre le comprimé dès qu'elle s'en aperçoit et continuer le traitement à l'heure habituelle.

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

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

Jour 1-7

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

Jour 8-17

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

Jour 18-24

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

1. 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 suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable que l'hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés actifs de la deuxième boîte mais des métrorragies ou « spotting » sont possibles pendant la prise des comprimés.
2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle peut alors prendre directement les comprimés placebo de la dernière rangée pendant un maximum de 3 jours, de façon à ce que le nombre total de comprimés placebo pris et de comprimés actifs blancs oubliés ne dépasse pas 4, puis continuer avec la plaquette suivante.

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

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

Comprimés placebo jaunes oubliés

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

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

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

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

Comment décaler ou retarder les règles

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

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

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Comme aucune donnée épidémiologique n'est à ce jour disponible pour les CHC contenant du 17 β -estradiol, les contre-indications à l'utilisation des CHC 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 :

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

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

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, l'opportunité d'interrompre l'utilisation de Zoely doit être discutée entre le médecin et la patiente. L'ensemble des données présentées ci-après reposent sur les données épidémiologiques obtenues avec les CHC contenant de l'éthinylestradiol. Zoely contient du 17 β -estradiol. Dans la mesure où il n'existe pas à ce jour de données épidémiologiques avec les CHC contenant de l'estradiol, on considère que les mises en garde sont applicables à l'utilisation de Zoely.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

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

- On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ développeront une TEV sur une période d'un an.
- On ignore encore à quel niveau se situe le risque de TEV associé aux CHC contenant de l'acétate de nomégestrol en association avec l'estradiol par rapport au risque associé aux CHC faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) contenant du lévonorgestrel.
- Le nombre de TEV par année associé aux CHC faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
- La TEV peut être fatale dans 1-2 % des cas.
- De façon extrêmement rare, des cas de thromboses ont été signalées chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins p. ex., les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

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

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

Tableau : Facteurs de risque de TEV

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

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

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

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

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

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

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

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

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

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

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

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

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

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

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

Facteurs de risque de TEA

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

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

Tableau : Facteurs de risque de TEA

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

Symptômes de TEA

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

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

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

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

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

Tumeurs

- Un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans) a été signalé dans certaines études épidémiologiques, il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (PVH). Aucune donnée épidémiologique concernant le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de Zoely n'est disponible.
- Lors de l'utilisation de COC plus fortement dosés (50 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.

Hépatite C

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

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 œdème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver des symptômes d'œdème.

- La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. L'arrêt du COC est également requis en cas de récurrence d'un ictère cholestatique survenu initialement pendant la grossesse ou une prise antérieure de stéroïdes sexuels.
- Bien que les COC puissent avoir un effet sur l'insulino-résistance périphérique et la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire d'ajuster le traitement des personnes diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Il convient toutefois de surveiller étroitement les patientes diabétiques prenant un COC, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation.
- Des cas de maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique et d'aggravation de dépression ont été observés sous COC.
- Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter les expositions au soleil et aux ultraviolets pendant la prise de COC.
- 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 traitement par Zoely, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Zoely par rapport à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

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

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le 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 réduisant les concentrations plasmatiques du nomégestrol acétate et/ou de l'estradiol (voir rubrique 4.5).

Contrôle du cycle

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

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

La durée des hémorragies de privation chez les femmes utilisant Zoely est de 3-4 jours en moyenne. Les utilisatrices de Zoely peuvent également présenter une absence d'hémorragies de privation sans

pour autant être enceintes. Dans des essais cliniques, l'absence d'hémorragies de privation est survenue dans 18 % à 32 % des cycles 1-12. Dans ces cas, l'absence d'hémorragies de privation n'a pas été associée à une survenue plus fréquente de métrorragies ou de « 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 ne sait pas si la quantité d'estradiol présente dans Zoely est suffisante pour maintenir des niveaux appropriés d'estradiol chez les adolescentes, en particulier pour l'acquisition de la masse osseuse (voir rubrique 5.2).

Examens biologiques

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

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

Interactions

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

Influence des autres médicaments sur Zoely

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

Métabolisme hépatique : des interactions peuvent se produire avec les substances inductrices des enzymes du CYP450, entraînant une réduction des concentrations des hormones sexuelles et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés, y compris de Zoely. Les substances concernées sont essentiellement les anticonvulsivants (par exemple, carbamazépine, topiramate, phénytoïne, phénobarbital, primidone, oxcarbazépine, felbamate), les anti-infectieux (par exemple, rifampicine, rifabutine, griséofulvine), le millepertuis, le bosentan et les inhibiteurs de la protéase du VIH ou du virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple, ritonavir, bocéprévir, télaprévir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple, éfavirenz).

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

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

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

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

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

Influence de Zoely sur les autres médicaments

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

Autres interactions

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Si une grossesse survient sous Zoely, la prise doit être interrompue. La majorité des études épidémiologiques n'a pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales lorsque les mères avaient utilisé des COC contenant de l'éthinylestradiol avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsque des COC contenant de l'éthinylestradiol avaient été pris par erreur en début de grossesse.

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

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

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		accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, troubles de l'attention
Affections oculaires				intolérance aux lentilles de contact/sécheresse oculaire
Affections vasculaires			bouffées vasomotrices	thrombo-embolie veineuse
Affections gastro-intestinales		nausées	distension abdominale	sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires				cholélithiase, cholécystite

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable (terminologie MedDRA) ¹			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	acné		hyperhidrose, alopecie, prurit, sécheresse cutanée, séborrhée	chloasma, hypertrichose
Affections musculo-squelettiques et systémiques			sensation de lourdeur	
Affections des organes de reproduction et du sein	hémorragies de privation anormales	métrorragie, ménorragie, douleur mammaire, douleur pelvienne	hypoménorrhée, gonflement des seins, galactorrhée, spasmes utérins, syndrome prémenstruel, tuméfaction mammaire, dyspareunie, sécheresse vulvo-vaginale	odeur vaginale, inconfort vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			irritabilité, œdème	faim
Investigations		prise de poids	élévation des enzymes hépatiques	

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

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

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails dans la rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

L'estrogène contenu dans Zoely est le 17 β -estradiol, un estrogène 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.

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Nomégestrol acétate

Absorption

Le nomégestrol acétate administré par voie orale est rapidement absorbé.

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Linéarité

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

Stabilisation (point d'équilibre)

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

Interactions médicamenteuses

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

Estradiol

Absorption

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

Distribution

La distribution de l'estradiol exogène est similaire à celle de l'estradiol endogène. Les estrogènes sont largement distribués dans l'organisme et sont généralement retrouvés en plus forte concentration dans

les organes cibles des hormones sexuelles. L'estradiol circule dans le sang lié à la SHBG (37 %) et à l'albumine (61 %), tandis que seuls 1-2 % environ sont présents sous forme non liée.

Biotransformation

L'estradiol oral exogène est massivement métabolisé. Le métabolisme de l'estradiol exogène est similaire à celui de l'estradiol endogène. L'estradiol est rapidement transformé dans les intestins et dans le foie pour former plusieurs métabolites, dont le principal est l'estrone, lesquels sont ensuite conjugués et soumis au cycle entéro-hépatique. Un équilibre dynamique est instauré entre l'estradiol, l'estrone et l'estrone-sulfate en raison de l'activité de diverses enzymes, notamment les estradiol sulfatase-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 gestagènes prévisibles.

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Crospovidone (E1201)
Talc (E553b)
Stéarate de magnésium (E572)
Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés actifs blancs)

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)

Enrobage du comprimé (comprimés pelliculés placebo jaunes)

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

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

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

Date de première autorisation : 27 juillet 2011
Date de dernier renouvellement : 21 avril 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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