

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ZOELY®

Acetato de nomegestrol 2,5 mg

Estradiol 1,5 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto activo blanco contiene: **Acetato de nomegestrol 2,50 mg; Estradiol (como Estradiol hemihidrato 1,55 mg) 1,50 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 14,00 mg; Crospovidona 2,40 mg; Talco 0,70 mg; Estearato de magnesio 0,70 mg; Sílice coloidal anhidra 0,44 mg; Lactosa monohidrato 57,71 mg. Recubrimiento: Polivinil alcohol 0,64 mg; Dióxido de titanio 0,40 mg; Macrogol/PEG 3350 0,32 mg; Talco 0,24 mg.

Cada comprimido recubierto placebo amarillo contiene: Celulosa microcristalina 14,00 mg; Crospovidona 2,40 mg; Talco 0,70 mg; Estearato de magnesio 0,70 mg; Sílice coloidal anhidra 0,44 mg; Lactosa monohidrato 61,76 mg. Recubrimiento: Polivinil alcohol 0,96 mg; Dióxido de titanio 0,58 mg; Macrogol/PEG 3350 0,48 mg; Talco 0,36 mg; Óxido de hierro amarillo 0,016 mg; Óxido de hierro negro 0,00024 mg.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción oral.

La decisión de prescribir ZOELY debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de la mujer en particular, concretamente los de tromboembolia venosa (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con ZOELY con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones “Contraindicaciones” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, asociaciones fijas, código ATC: G03AA14.

Mecanismo de acción

El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antigonadotrópica, una actividad antiestrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrogénica, androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene ZOELY es 17β-estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17β-estradiol humano endógeno. El efecto anticonceptivo de ZOELY se basa en la interacción de diversos factores, de los cuales los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina.

Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un periodo de hasta 13 ciclos consecutivos con ZOELY, y más de 1.000 mujeres han recibido 3 mg de drospirenona 30 µg de etinilestradiol (pauta de 21/7).

En el grupo tratado con ZOELY, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia por privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación).

En el estudio clínico realizado con ZOELY en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03)

Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,97)

En el estudio clínico realizado con ZOELY en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años:

Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18)

Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08)

En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con ZOELY.

Después de interrumpir la administración de ZOELY, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres.

En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales.

Población pediátrica:

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en Propiedades Farmacocinéticas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Acetato de nomegestrol

Absorción

El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente.

Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/mL, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol.

Distribución

El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG).

El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 ± 576 L.

Biotransformación

El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente el CYP3A4 y el CYP3A5, con una posible contribución del CYP2C19 y del CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 L/h.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 46 h (límites: 28 -83 h) en el estado estacionario. No se determinó la semivida de eliminación de los metabolitos.

El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina.

Linealidad

Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas).

Condiciones en el estado estacionario

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG.

El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/mL, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/mL.

Interacciones entre fármacos

El acetato de nomegestrol no causa, *in vitro*, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp.

Estradiol

Absorción

El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol.

Distribución

La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que sólo aproximadamente del 1 al 2% no está unido.

Biotransformación

El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9.

Eliminación

El estradiol se depura rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de $3,6 \pm 1,5$ h, después de la administración por vía intravenosa.

Condiciones en el estado estacionario

Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/mL y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50 pg/mL y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única oral de ZOELY en adolescentes posmenárquicas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única oral, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado.

Efecto de la insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de ZOELY.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad hepática sobre las propiedades farmacocinéticas de ZOELY. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos

No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en los grupos étnicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrogénicos y gestágenos esperados.

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fototoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol.

No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormono dependientes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Un comprimido debe tomarse a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia por privación. La metrorragia por privación comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver "Control del ciclo" en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Aunque no se dispone de datos en los pacientes con insuficiencia renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroides podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de ZOELY en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver Contraindicaciones).

Forma de administración

Vía oral.

Cómo tomar ZOELY

Los comprimidos deben tomarse todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blíster. Se proporcionan adhesivos marcados con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir el adhesivo que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

Cómo empezar a tomar ZOELY

Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes)

Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debería empezar a tomar ZOELY preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior o, a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar ZOELY preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar.

Cambio de un método sólo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (Intra Uterine System, IUS) medicado con hormona

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y debe empezar a tomar ZOELY al siguiente día. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y debe empezar a tomar ZOELY el mismo día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, debe empezar a tomar ZOELY el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales.

Después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarse que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo. No obstante, si ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación.

Para las mujeres que están lactando, ver sección "Fertilidad, Embarazo y Lactancia".

Manejo de comprimidos olvidados

Las siguientes recomendaciones sólo se refieren a **comprimidos blancos activos** olvidados:

Si han transcurrido menos de 24 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido 24 horas o más desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

- Se requiere la toma ininterrumpida de “comprimido blanco activo” durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.
- Cuanto más “comprimidos blancos activos” se olviden y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 1 a 7

La usuaria debe tomar el último comprimido blanco olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, por ejemplo, un preservativo, hasta que se hayan completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido blanco olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que se hayan completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos.

Día 18 a 24

El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos amarillos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes.

1: La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blíster debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia por privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos.

2: También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blíster actual. Después debe tomar los comprimidos de placebo de la última fila un máximo de tres días de manera que el número total de comprimidos de placebo más comprimidos blancos activos olvidados no sea superior a cuatro; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blíster.

Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia por privación en la fase de comprimidos de placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Se debe tener en cuenta que si la usuaria no está segura del número o del color de los comprimidos olvidados ni de qué recomendación seguir, debe usar un método anticonceptivo de barrera hasta que haya completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos activos.

Olvido de comprimidos amarillos de placebo

La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos amarillos de la última (4ª) fila del blíster pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, se deben desechar los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo.

Consejo en caso de molestias gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe considerar el comprimido como perdido y se debe tomar un comprimido nuevo lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, en las 24 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. El siguiente comprimido se debe tomar entonces a la hora habitual. Si han transcurrido 24 horas o más desde la última toma del comprimido se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección "Manejo de comprimidos olvidados". Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) blancos adicionales de otro envase.

Cómo cambiar los períodos o cómo retrasar un período

Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase blíster de ZOELY sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de ZOELY después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos amarillos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia por privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual y oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (al igual que cuando se retrasa un período).

CONTRAINDICACIONES

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deben utilizar en las afecciones siguientes. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen 17β-estradiol, las contraindicaciones para los AHC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de ZOELY. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de ZOELY, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV).
 - Tromboembolia venosa: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de la misma (p. ej. trombosis)

venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]).

- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
 - Riesgo elevado de tromboembolia venosa debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA).
 - Tromboembolia arterial: tromboembolia arterial actual, antecedentes de la misma (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo") o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
 - Hipertensión grave.
 - Dislipoproteinemia intensa
 - Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave.
 - Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad.
 - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
 - Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).
 - Presencia o antecedentes de meningioma.
 - Hemorragia vaginal no diagnosticada.
 - Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Fórmula".

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan abajo está presente, se debe comentar con la mujer la posibilidad de uso o no de ZOELY.

Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de ZOELY. Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen

etinilestradiol. ZOELY contiene 17 β -estradiol. Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de ZOELY.

Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de ZOELY con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con AHC, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**
- Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).
- Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (< 50 μ g de etinilestradiol) han encontrado que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año.
- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán una TEV en un año.
- No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con AHC que contienen acetato de nomegestrol en combinación con estradiol con el riesgo con AHC que contienen levonorgestrel a dosis baja.
- El número de TEV por año con AHC a dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- En las usuarias de AHC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, es sumamente excepcional.

Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

ZOELY está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección "Contraindicaciones"). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección "Contraindicaciones").

Tabla: Factores de riesgo para TEV

¹ Punto medio del intervalo de 5-7 por cada 10.000 AM, basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg /m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso de la píldora (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarla hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de ZOELY.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.
Aumento de edad	En especial por encima de los 35 años.

- No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.
- Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada.

- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. Infecciones de las vías respiratorias).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta la pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. Accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo para TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). ZOELY está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección “Contraindicaciones”). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección “Contraindicaciones”).

Tabla: Factores de riesgo para TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de edad	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser precursor de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en uno ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de un infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón;
- malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago;
- sensación de plenitud, indigestión o ahogo;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareo;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Tumores

- En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de ZOELY.

- Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol.
- En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.
- En casos raros se ha comunicado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, deberá plantearse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AHC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Meningioma

La aparición de meningioma (único y múltiple) se ha informado con el uso prolongado (varios años) de monoterapia con nomegestrol en dosis de 3,75 mg o 5 mg diarios y superiores. Si se diagnostica un meningioma en un paciente tratado con ZOELY, se debe suspender el tratamiento (ver sección "Contraindicaciones").

Hepatitis C

- Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban estos estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir. (Ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.
- Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son raros. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la

hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores de normotensión con el tratamiento antihipertensor.

- Se ha comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.
- Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.
- La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el empeoramiento de la depresión se han relacionado con el uso de AOC.
- En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.
- El estado de ánimo deprimido y la depresión son efectos adversos conocidos del uso de los anticonceptivos hormonales (ver sección "Reacciones Adversas"). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido para el comportamiento suicida y el suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres que contacten a su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

Exploración/consulta médica

Antes del inicio o del reinicio del uso de ZOELY, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones (ver sección "Contraindicaciones") y las advertencias (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de ZOELY en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

Se debe también indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Disminución de la eficacia

Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos (ver "Posología y forma de administración"), trastornos gastrointestinales durante la toma de comprimidos activos (ver sección "Posología y forma de administración") o el uso de medicamentos concomitantes que reducen las concentraciones plasmáticas de acetato de nomegestrol y/o estradiol (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Control del ciclo

Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban ZOELY y sufrieron una hemorragia intracíclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%.

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o un embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legrado.

La duración de la metrorragia por privación en las mujeres que usan ZOELY es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de ZOELY también pueden notar la ausencia de su metrorragia por privación, aunque no estén embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia por privación varió, durante el 1^{er} al 12^o ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia por privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia por privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia por privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia por privación por lo menos en uno de los ciclos, 2^o, 3^o y 4^o, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia por privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%.

Si no hay metrorragia por privación y ZOELY se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si ZOELY no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias por privación consecutivas, el embarazo debe descartarse antes de continuar el uso de ZOELY.

Población pediátrica

Se desconoce si la cantidad de estradiol en ZOELY es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluidos los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas

(transportadoras), por ejemplo, globulina de unión a corticosteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos. y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro del rango normal de laboratorio.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones

Nota: se debe consultar la información sobre el producto de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Efectos de otros medicamentos sobre ZOELY

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual y/o el fracaso del anticonceptivo.

Metabolismo hepático: se pueden producir interacciones con sustancias que inducen las enzimas del CYP450, que dan como resultado una reducción de las concentraciones de hormonas sexuales y una menor eficacia de los anticonceptivos orales combinados, incluido ZOELY. Estas sustancias están representadas sobre todo por anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato); antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, griseofulvina); hierba de San Juan; bosentán y los inhibidores de la proteasa del VIH o del virus de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, ritonavir, boceprevir, telaprevir) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, efavirenz).

La inducción enzimática se puede producir después de unos días de tratamiento. En general, la inducción enzimática máxima se observa al cabo de unas pocas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática se puede prolongar durante unos 28 días.

Se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera durante el uso concomitante de un inductor enzimático, y durante 28 días después de su interrupción. En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, se debe considerar el uso de otro método anticonceptivo.

Si la administración concomitante se prolonga hasta después de terminar los comprimidos activos del envase-blister actual, el siguiente envase-blister se debe iniciar, de forma inmediata, sin el intervalo habitual de comprimidos de placebo.

La administración concomitante de inhibidores potentes (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos.

No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con ZOELY; sin embargo, se realizaron sendos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el $AUC_{(0-\infty)}$ del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el $AUC_{(0-\text{último})}$ del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del $AUC_{(0-\infty)}$ (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil.

Efectos de ZOELY sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos que contienen etinilestradiol pueden reducir las concentraciones de lamotrigina en un 50%, de manera aproximada. Se debe prestar atención, en particular, cuando se introduce un anticonceptivo combinado, incluso con estradiol, en una mujer bien equilibrada que recibe lamotrigina.

Otras interacciones

Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

ZOELY no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma ZOELY, debe interrumpirse su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los bebés nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratógico cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo.

Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de ZOELY sobre el feto o el recién nacido.

En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver datos preclínicos sobre seguridad en la sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de TEV cuando se reinicia ZOELY durante el período posparto (consulte la sección "Posología y método de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Lactancia

Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos pueden excretarse con la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante.

La lactancia materna puede verse afectada por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y debe proponerse un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna.

Fertilidad

ZOELY está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección "Propiedades farmacodinámicas".

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de ZOELY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de ZOELY. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos.

Tabla de las reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas con ZOELY que han sido notificadas en los ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término MedDRA ¹			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Aumento del apetito, retención de líquidos	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido, depresión / estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo		Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, migraña		Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto / ojo seco
Trastornos vasculares			Sofocos	Tromboembolia venosa
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal	Boca seca
Trastornos hepatobiliares				Colelitiasis, colelititis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	Cloasma, hipertrichosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Metrorragia por privación anormal	Metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	Hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vulvovaginal	Olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Irritabilidad, edema	Hambre
Exploraciones complementarias		Aumento del peso	Aumento de las enzimas hepáticas	

¹ Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada. No se enumeran los sinónimos o afecciones relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Además de las reacciones adversas mencionadas, reacciones de hipersensibilidad se han reportado en las usuarias de ZOELY (frecuencia no conocida).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC, que se comentan con más detalle en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

Notificación de posibles reacciones adversas.

Es importante informar posibles reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de ZOELY y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciarse problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antidotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de ZOELY) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los compuestos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.927.

Fabricado por: **Delpharm Lille SAS**, Parc d'Activités Roubaix-Est, 22 Rue de Toufflers, CS 50070, 59452 Lys-Les-Lannoy, Francia.

INDUSTRIA FRANCESA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Ene/2021