

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido blanco activo contiene 2,5 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol (como hemihidrato).

Ningún comprimido amarillo de placebo contiene principios activos.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido blanco activo contiene 57,7 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido amarillo de placebo contiene 61,8 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

El comprimido activo es blanco, redondo y con el código “ne” en ambas caras.

El comprimido de placebo es amarillo, redondo y con el código “p” en ambas caras.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 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 4.3 y 4.4).

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

Un comprimido se debe tomar 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 de privación. La metrorragia de 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 4.4.

## 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 sección 4.3).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en adolescentes menores de 18 años. El uso de Zoely en niños y adolescentes premenárgicas no es apropiado.

## Forma de administración

Vía oral.

### *Cómo tomar Zoely*

Los comprimidos se deben tomar 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 pegatinas marcadas con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir la pegatina 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 menstrual 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 AHC (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)*

La mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente al día siguiente de la toma 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 solo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (intra uterine system, IUS) impregnado con hormona*

La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y debe empezar a tomar Zoely al día siguiente. 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 anticonceptivo de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días.

#### *Después de un aborto en el primer trimestre*

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

#### *Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre*

Se debe recomendar a la mujer que comience a tomar el comprimido entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo. No obstante, si ha mantenido ya 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 en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

#### Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Las siguientes recomendaciones solo 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 la mujer 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 del comprimido blanco activo durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.
- Cuantos más comprimidos blancos activos se olvidan 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 mujer 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 mujer 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 mujer 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 mujer tenga una metrorragia de 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 durante 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 de privación en la fase de comprimidos de placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Se debe tener en cuenta que si la mujer 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.

La siguiente recomendación solo se refiere a los comprimidos amarillos de placebo olvidados:

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 agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deben 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 entonces tomar 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 4.2, “Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”. 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 sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual y oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (igual que cuando se retrasa un período).

### **4.3 Contraindicaciones**

Los AHC no se deben utilizar en las afecciones siguientes. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Zoely, se debe 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 proteína C activada (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 4.4).
  - Riesgo elevado de tromboembolia venosa debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA).

- Tromboembolia arterial: TEA actual, antecedentes de TEA (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 4.4) 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).
- Meningioma o antecedentes de meningioma.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad 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 y son aplicables a 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. Zoely puede conllevar un riesgo de TEV semejante al observado con los AHC con levonorgestrel. 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 AHC a dosis bajas (< 50 microgramos 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 6<sup>1</sup> presentarán una TEV en un año.
- 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 4.3). 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 4.3).

**Tabla: Factores de riesgo para TEV**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg /m <sup>2</sup> ).	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.

<sup>1</sup> 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.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
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 4.6).

### **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 4.3). 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 4.3).

**Tabla: Factores de riesgo para TEA**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
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.

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Comentario</b>
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m <sup>2</sup> ).	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 se debe derivar 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 microgramos 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 se puede deber a un diagnóstico 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 notificado 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 intrabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal.

### Meningioma

Se ha notificado la aparición de meningiomas (único y múltiple) asociada al uso de acetato de nomegestrol, especialmente a dosis elevadas y con un uso prolongado (varios años). Se debe supervisar a los pacientes por si presentan signos y síntomas de meningioma conforme a la práctica clínica. Como medida de precaución, si a un paciente se le diagnostica un meningioma, se debe interrumpir cualquier tratamiento que contenga acetato de nomegestrol.

Hay algunas evidencias de que el riesgo de meningioma puede disminuir tras la suspensión del tratamiento con acetato de nomegestrol.

### 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. Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT 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 y sin dasabuvir y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir. Ver sección 4.5.

### Otras patologías

- 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 notificado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. 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 normotensos con el tratamiento antihipertensor.
- Se ha notificado 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.

- Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.
- 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 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 deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.
- Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

### **Exploración/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Zoely se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). 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.

También se debe 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 frente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (que puede causar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [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 sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de comprimidos activos (ver sección 4.2) o el uso de medicamentos concomitantes que reducen las concentraciones plasmáticas de acetato de nomegestrol y/o estradiol (ver sección 4.5).

### **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 solo 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 de 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 de privación, aunque no estén embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1<sup>er</sup> al 12<sup>o</sup> ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de 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 de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de 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 de 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 de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%.

Si no hay metrorragia de privación y Zoely se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección 4.2, 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 de privación consecutivas, el embarazo se debe descartar 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 sección 5.2).

#### Análisis de laboratorio

El uso de anticonceptivos esteroides puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a corticosteroides y fracciones lípido/lipoproteína, parámetros del metabolismo de glúcidos, y valores de coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio.

#### Excipientes

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Interacciones

Nota: se debe consultar la información sobre 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 de 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 (VHC9 (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 del 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-blíster actual, el siguiente envase-blíster 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 y con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.4).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Zoely no está indicado durante el embarazo.

Si se produce un embarazo mientras se toma Zoely, se debe interrumpir su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los niños nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratógeno 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 5.3).

Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de TEV durante el período posparto cuando se reinicia la administración de Zoely (ver secciones 4.2 y 4.4).

## Lactancia

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

La lactancia materna se puede afectar 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 periodo de lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y se debe proponer 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 5.1.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 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.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en estos ensayos clínicos fueron acné (15,4%) y metrorragia de privación irregular (9,8%).

Se ha observado un aumento del riesgo de tromboembolia arterial y venosa, que provoca acontecimientos adversos graves, con el uso de AHC (ver sección 4.4).

#### Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos y sistemas de MedDRA y se clasifican en grupos de frecuencia conforme a la siguiente convención: 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  $1/1.000$ ).

**Tabla: Lista de reacciones adversas**

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término de MedDRA <sup>1</sup>			
	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/xeroftalmia
Trastornos vasculares			sofocos	tromboembolia venosa
Trastornos gastrointestinales		náuseas	distensión abdominal	xerostomía
Trastornos hepatobiliares				colecistitis, colelitiasis
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 de 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 vaginal	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	

<sup>1</sup> 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 antes citadas, se han notificado reacciones de hipersensibilidad en 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 4.4.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

## 4.9 Sobredosis

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 evidenciar 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 antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 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 antiandrogéna moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, androgéna, glucocorticoide o mineralocorticoide.

El estrógeno que contiene Zoely es  $17\beta$ -estradiol, un estrógeno idéntico al  $17\beta$ -estradiol humano endógeno.

El efecto anticonceptivo de Zoely se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales 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 y 30  $\mu$ g 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 de 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 la sección 5.2.

## 5.2 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  $1.645 \pm 576$  l.

#### *Biotransformación*

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

#### *Eliminación*

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de 46 h (límites: 28 y 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 solo 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 elimina 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

##### *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 grupos étnicos.

##### *Población pediátrica*

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

### **5.3 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 fetotoxicidad 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, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de

determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido (comprimidos recubiertos con película blancos activos y amarillos de placebo)

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E460)  
Crospovidona (E1201)  
Talco (E553b)  
Estearato de magnesio (E572)  
Sílice coloidal anhidra

#### Recubrimiento del comprimido (comprimidos recubiertos con película blancos activos)

Polivinil alcohol (E1203)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)

#### Recubrimiento del comprimido (comprimidos recubiertos con película amarillos de placebo)

Polivinil alcohol (E1203)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/aluminio que contiene 28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos blancos activos y 4 comprimidos amarillos de placebo).

Tamaños de los envases: 28, 84, 168 y 364 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 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 de los comprimidos 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27 julio 2011  
Fecha de la última renovación: 10 mayo 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Holanda

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

#### **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos recubiertos con película acetato de nomegestrol/estradiol

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido blanco activo contiene 2,5 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol (como hemihidrato).

Ningún comprimido amarillo de placebo contiene principios activos.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato

Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película

28 comprimidos recubiertos con película

84 comprimidos recubiertos con película

168 comprimidos recubiertos con película

364 comprimidos recubiertos con película

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP/CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/690/001 28 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/690/002 84 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/690/003 168 comprimidos recubiertos con película  
EU/1/11/690/004 364 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

zoely

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC SN NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos  
acetato de nomegestrol/estradiol

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Theramex Ireland Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP/CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

[Espacio para colocar la etiqueta del día de la semana que declara:] Coloque aquí la etiqueta del día de la semana

[Numeración del día para cada comprimido:] Inicio, 2, ....28

[Flechas que indican la secuencia de los comprimidos:] →

**HOJA DE ETIQUETAS DE DÍAS DE LA SEMANA, INCLUIDAS LAS PEGATINAS  
PROPORCIONADAS CON EL PROSPECTO**

Hoja de etiquetas de días de la semana

Elija la etiqueta de días de la semana que comience con su día de inicio.

Coloque la etiqueta en el blíster, encima de las palabras “Coloque aquí la etiqueta del día de la semana”.

DOM LUN MAR MIÉ JUE VIE SÁB  
LUN MAR MIÉ JUE VIE SÁB DOM  
MAR MIÉ JUE VIE SÁB DOM LUN  
MIÉ JUE VIE SÁB DOM LUN MAR  
JUE VIE SÁB DOM LUN MAR MIÉ  
VIE SÁB DOM LUN MAR MIÉ JUE  
SÁB DOM LUN MAR MIÉ JUE VIE

[Segunda hoja de etiquetas de días de la semana para la caja de tres blísters, que declaran, dos veces:]

DOM LUN MAR MIÉ JUE VIE SÁB  
LUN MAR MIÉ JUE VIE SÁB DOM  
MAR MIÉ JUE VIE SÁB DOM LUN  
MIÉ JUE VIE SÁB DOM LUN MAR  
JUE VIE SÁB DOM LUN MAR MIÉ  
VIE SÁB DOM LUN MAR MIÉ JUE  
SÁB DOM LUN MAR MIÉ JUE VIE

[Frente a las etiquetas de días de la semana destinadas al segundo blíster:] Blíster 2

[Frente a las etiquetas de días de la semana destinadas al tercer blíster:] Blíster 3

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos recubiertos con película acetato de nomegestrol / Estradiol

#### **Cosas importantes que debe saber acerca de los anticonceptivos hormonales combinados (AHC):**

- Son uno de los métodos anticonceptivos reversibles más fiables si se utilizan correctamente.
- Aumentan ligeramente el riesgo de sufrir un coágulo de sangre en las venas y en las arterias, especialmente en el primer año o cuando se reinicia el uso de un anticonceptivo hormonal combinado tras una pausa de 4 semanas o más.
- Esté alerta y consulte a su médico si cree que puede tener síntomas de un coágulo de sangre (ver sección 2 “Coágulos de sangre”).

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Zoely y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zoely
3. Cómo usar Zoely
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zoely
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Zoely y para qué se utiliza**

Zoely es una píldora anticonceptiva que se usa para evitar el embarazo.

- Los 24 comprimidos recubiertos con película, blancos, son comprimidos activos que contienen una pequeña cantidad de dos hormonas femeninas diferentes. Éstas son acetato de nomegestrol (un progestágeno) y estradiol (un estrógeno).
- Los cuatro comprimidos recubiertos con película amarillos son comprimidos inactivos que no contienen hormonas y se llaman comprimidos de placebo.
- Las píldoras anticonceptivas que contienen dos hormonas diferentes, como Zoely, se llaman “píldoras combinadas”.
- El acetato de nomegestrol (el progestágeno de Zoely) y el estradiol (el estrógeno de Zoely) trabajan juntos para impedir la ovulación (liberación de un óvulo del ovario) y reducir la posibilidad de fecundación del óvulo liberado y de embarazo.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zoely

### Consideraciones generales

Antes de empezar a usar Zoely debe leer la información acerca de los coágulos de sangre (trombosis) en la sección 2. Es particularmente importante que lea los síntomas de un coágulo de sangre —ver sección 2 “Coágulos de sangre”.

Antes de empezar a tomar Zoely, el médico le preguntará acerca de sus antecedentes personales de salud y de sus familiares cercanos para proporcionarle un asesoramiento personal sobre el tratamiento. El médico también le medirá la presión arterial y, dependiendo de su situación personal, también puede realizar otros análisis.

En este prospecto se describen situaciones en las que usted deberá dejar de tomar la píldora o en las que la protección de la píldora contra el embarazo puede estar reducida. En tales situaciones, usted no debe mantener relaciones sexuales o debe utilizar adicionalmente precauciones anticonceptivas sin hormonas, por ejemplo, el uso de un preservativo o de otro método anticonceptivo de barrera. No use los métodos del ritmo o de la temperatura. Es posible que estos métodos no protejan contra el embarazo porque la píldora altera los cambios habituales de la temperatura y el moco cervicouterino que tienen lugar durante el ciclo menstrual.

**Zoely, al igual que otros anticonceptivos hormonales, no protege contra la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (que puede causar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) ni contra ninguna otra enfermedad de transmisión sexual.**

### No use Zoely

No debe usar Zoely si tiene alguna de las afecciones enumeradas a continuación. Informe a su médico si tiene alguna de las afecciones enumeradas a continuación. Su médico comentará con usted qué otra forma de anticoncepción sería más adecuada.

- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo de las piernas (trombosis venosa profunda, TVP), en los pulmones (embolia pulmonar, EP) o en otros órganos.
- Si padece un trastorno que afecta a la coagulación de la sangre: por ejemplo, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden o anticuerpos antifosfolípidicos.
- Si necesita una operación o si pasa mucho tiempo sin ponerse de pie (ver sección “Coágulos de sangre”).
- Si ha sufrido alguna vez un ataque al corazón o un ictus.
- Si ha tenido alguna vez una angina de pecho (una afección que provoca fuerte dolor en el pecho y puede ser el primer signo de bloqueo de los vasos sanguíneos del corazón, conocido como ataque al corazón) o un accidente isquémico transitorio (AIT, síntomas temporales de ictus).
- Si tiene alguna de las siguientes enfermedades que pueden aumentar su riesgo de formación de un coágulo en las arterias.
  - diabetes grave con lesión de los vasos sanguíneos;
  - tensión arterial muy alta;
  - niveles muy altos de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos);
  - una afección llamada hiperhomocisteinemia.
- Si ha tenido alguna vez un tipo de migraña llamado “migraña con aura”.
- Si ha tenido alguna vez una inflamación del páncreas (pancreatitis) relacionada con niveles altos de grasa en la sangre.
- Si ha tenido alguna vez una enfermedad grave del hígado y su función hepática no es todavía normal.
- Si ha tenido alguna vez un tumor benigno o maligno del hígado.
- Si ha tenido alguna vez o puede tener un cáncer de mama o de órganos genitales.
- Si tiene un meningioma o alguna vez le han diagnosticado un meningioma (un tumor generalmente benigno de la capa de tejido localizada entre el cerebro y el cráneo).

- Si tiene cualquier sangrado en la vagina sin causa aparente.
- Si es alérgica al estradiol, al acetato de nomegestrol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cualquiera de estas condiciones aparece por primera vez mientras toma Zoely, deje de tomarlo inmediatamente y consulte a su médico. Mientras tanto, use un anticonceptivo no hormonal. Ver también “Notas generales” en la sección 2, más arriba.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Zoely.

#### **¿Cuándo debe consultar a su médico?**

##### **Busque asistencia médica urgente si usted:**

- nota posibles signos de un coágulo de sangre que pueden significar que está sufriendo un coágulo de sangre en la pierna (es decir, trombosis venosa profunda), un coágulo de sangre en el pulmón (es decir, embolia pulmonar), un ataque al corazón o un ictus (ver sección “Coágulo de sangre” a continuación).

Para obtener una descripción de los síntomas de estos efectos adversos graves, consulte “Cómo reconocer un coágulo de sangre”.

- observa algún cambio en su salud, que afecte especialmente a cualquiera de los elementos mencionados en este prospecto (ver también la sección 2, “No use Zoely”; no olvide los cambios en la salud de su familia inmediata);
- nota un bulto en el pecho;
- presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua o la garganta, o dificultad para deglutir, o ronchas, acompañadas de dificultad para respirar;
- va a usar otros medicamentos (ver la sección 2, “Uso de Zoely con otros medicamentos”);
- va a estar inmovilizada o va a someterse a una intervención quirúrgica (informe a su médico por lo menos con cuatro semanas de antelación);
- presenta un sangrado vaginal no habitual y abundante;
- ha olvidado tomar uno o más comprimidos en la primera semana del blíster y ha mantenido relaciones sexuales sin protección en los siete días anteriores (ver también la sección 3, “Si olvidó tomar Zoely”);
- padece una diarrea intensa o presenta vómitos intensos;
- deja de tener la regla y sospecha que está embarazada (no comience el siguiente blíster hasta que el médico se lo diga; ver también en la sección 3, “Si ha dejado de tener una o dos menstruaciones”).

#### **Informe a su médico si sufre cualquiera de las siguientes afecciones.**

Si la afección se desarrolla o empeora mientras está usando Zoely, también debe informar a su médico si tiene:

- angioedema hereditario y adquirido. Consulte inmediatamente al médico si presenta síntomas de angioedema, como hinchazón de la cara, la lengua o la garganta, o dificultad para deglutir, o ronchas, acompañadas de dificultad para respirar. Los medicamentos que contienen estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema;
- epilepsia (ver la sección 2, “Uso de Zoely con otros medicamentos”);
- enfermedad del hígado (por ejemplo, ictericia) o de la vesícula biliar (por ejemplo, cálculos);
- diabetes;
- depresión;
- enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria crónica);
- lupus eritematoso sistémico (LES, una enfermedad que afecta a su sistema natural de defensa);
- síndrome urémico hemolítico (SUH, un trastorno de la coagulación de la sangre que provoca insuficiencia en el riñón);
- anemia de células falciformes (una enfermedad hereditaria de los glóbulos rojos);

- niveles elevados de grasa en la sangre (hipertrigliceridemia) o antecedentes familiares conocidos de esta afección. La hipertrigliceridemia se ha asociado a mayor riesgo de padecer pancreatitis (inflamación del páncreas);
- una inflamación de las venas que hay debajo de la piel (tromboflebitis superficial);
- varices;
- una afección que se produjo por primera vez o que empeoró durante el embarazo o con el uso anterior de hormonas femeninas; por ejemplo: pérdida de la audición, porfiria (una enfermedad de la sangre), herpes gestacional (erupción cutánea con vesículas durante el embarazo), corea de Sydenham (una enfermedad de los nervios en la que se producen movimientos súbitos del cuerpo);
- tiene o ha tenido alguna vez cloasma (manchas pigmentadas marrón-dorado en la piel, llamados “parches del embarazo”, sobre todo en la cara). En ese caso, evite una exposición excesiva al sol o a la luz ultravioleta.

**Informe también a su médico si:**

- un familiar cercano sufre o ha sufrido alguna vez cáncer de mama;
- necesita una operación o si pasa mucho tiempo sin ponerse de pie (ver sección 2 “Coágulos de sangre”);
- acaba de dar a luz y tiene mayor riesgo de presentar coágulos de sangre. Debe preguntar a su médico cuánto tiempo debe esperar después de dar a luz para empezar a tomar Zoely.

**COÁGULOS DE SANGRE**

El uso de un anticonceptivo hormonal combinado como Zoely aumenta su riesgo de presentar un coágulo de sangre en comparación con no usarlo. En raras ocasiones un coágulo de sangre puede bloquear vasos sanguíneos y provocar problemas graves.

Se pueden formar coágulos de sangre:

- En las venas (lo que se llama “trombosis venosa”, “tromboembolia venosa” o TEV).
- En las arterias (lo que se llama “trombosis arterial”, “tromboembolia arterial” o TEA).

La recuperación de los coágulos de sangre no es siempre completa. En raras ocasiones puede haber efectos graves duraderos o, muy raramente, pueden ser mortales.

**Es importante recordar que el riesgo global de sufrir un coágulo de sangre perjudicial debido a Zoely es pequeño.**

**CÓMO RECONOCER UN COÁGULO DE SANGRE**

Busque asistencia médica urgente si nota alguno de los siguientes signos o síntomas.

¿Experimenta alguno de estos signos?	¿Qué es posible que esté sufriendo?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinchazón de una pierna o pie o a lo largo de una vena de la pierna o pie, especialmente cuando va acompañada de:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o caminar.</li> <li>• Aumento de la temperatura en la pierna afectada.</li> <li>• Cambio de color de la piel de la pierna, p. ej. si se pone pálida, roja o azul.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Trombosis venosa profunda</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de aliento repentina sin causa conocida o respiración rápida.</li> <li>• Tos repentina sin una causa clara, que puede arrastrar sangre.</li> <li>• Dolor en el pecho agudo que puede aumentar al respirar hondo.</li> <li>• Aturdimiento intenso o mareo.</li> <li>• Latidos cardíacos acelerados o irregulares.</li> <li>• Dolor de estómago intenso.</li> </ul> <p>Si no está segura, consulte a un médico, ya que algunos de estos síntomas como la tos o la falta de aliento se pueden confundir con una afección más leve como una infección respiratoria (p. ej. un “catarro común”).</p>	Embolia pulmonar
<p>Síntomas que se producen con más frecuencia en un ojo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida inmediata de la visión, o bien</li> <li>• Visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión.</li> </ul>	Trombosis de las venas retinianas (coágulo de sangre en el ojo)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor, molestias, presión, pesadez en el pecho.</li> <li>• Sensación de opresión o plenitud en el pecho, brazo o debajo del esternón.</li> <li>• Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.</li> <li>• Malestar de la parte superior del cuerpo que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo y el estómago.</li> <li>• Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.</li> <li>• Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.</li> <li>• Latidos del corazón acelerados o irregulares.</li> </ul>	Ataque al corazón
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.</li> <li>• Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.</li> <li>• Dificultad repentina de visión en uno ojo o en ambos.</li> <li>• Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.</li> <li>• Dolor de cabeza repentino, intenso y prolongado sin causa conocida.</li> <li>• Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.</li> </ul> <p>A veces los síntomas de ictus pueden ser breves, con una recuperación casi inmediata y completa, pero de todos modos debe buscar asistencia médica urgente ya que puede correr el riesgo de sufrir otro ictus.</p>	Ictus
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.</li> <li>• Dolor de estómago intenso (abdomen agudo).</li> </ul>	Coágulos de sangre que bloquean otros vasos sanguíneos

## COÁGULOS DE SANGRE EN UNA VENA

### ¿Qué puede ocurrir si se forma un coágulo de sangre en una vena?

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados se ha relacionado con un aumento del riesgo de coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa). No obstante, estos efectos adversos son raros. Se producen con más frecuencia en el primer año de uso de un anticonceptivo hormonal combinado.
- Si se forma un coágulo de sangre en una vena de la pierna o del pie, puede provocar trombosis venosa profunda (TVP).
- Si un coágulo de sangre se desplaza desde la pierna y se aloja en el pulmón puede provocar una embolia pulmonar.

- En muy raras ocasiones se puede formar un coágulo en una vena de otro órgano, como el ojo (trombosis de las venas retinianas).

### ¿Cuándo es mayor el riesgo de presentar un coágulo de sangre en una vena?

El riesgo de presentar un coágulo de sangre en una vena es mayor durante el primer año en el que se toma un anticonceptivo hormonal combinado por primera vez. El riesgo puede ser mayor también si vuelve a empezar a tomar un anticonceptivo hormonal combinado (el mismo producto o un producto diferente) después de una interrupción de 4 semanas o más.

Después del primer año, el riesgo disminuye, pero siempre es algo mayor que si no estuviera tomando un anticonceptivo hormonal combinado.

Cuando deja de tomar Zoely, su riesgo de presentar un coágulo de sangre regresa a la normalidad en pocas semanas.

### ¿Cuál es el riesgo de presentar un coágulo de sangre?

El riesgo depende de su riesgo natural de TEV y del tipo de anticonceptivo hormonal combinado que esté tomando.

El riesgo global de presentar un coágulo de sangre en la pierna o en el pulmón (TVP o EP) con Zoely es pequeño.

- De cada 10.000 mujeres que no usan ningún anticonceptivo hormonal combinado y no están embarazadas, unas 2 presentarán un coágulo de sangre en un año.
- De cada 10.000 mujeres que usan un anticonceptivo hormonal combinado que contiene levonorgestrel, noretisterona o norgestimato, unas 5-7 presentarán un coágulo de sangre en un año.
- El riesgo de un coágulo de sangre con Zoely comparado con el riesgo con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene levonorgestrel.
- El riesgo de tener un coágulo de sangre variará en función de sus antecedentes médicos personales (ver “Factores que aumentan su riesgo de un coágulo de sangre” a continuación).

	<b>Riesgo de presentar un coágulo de sangre en un año</b>
Mujeres que <b>no utilizan</b> una píldora hormonal combinada y que no están embarazadas	Unas 2 de cada 10.000 mujeres
Mujeres que utilizan una píldora anticonceptiva hormonal combinada que contiene <b>levonorgestrel, noretisterona o norgestimato</b>	Unas 5-7 de cada 10.000 mujeres
Mujeres que utilizan Zoely	Casi igual que con otros anticonceptivos hormonales combinados, incluidos los que contienen levonorgestrel

### Factores que aumentan su riesgo de un coágulo de sangre en una vena

El riesgo de tener un coágulo de sangre con Zoely es pequeño, pero algunas afecciones aumentan el riesgo. Su riesgo es mayor:

- Si tiene exceso de peso (índice de masa corporal o IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Si alguno de sus parientes próximos ha tenido un coágulo de sangre en la pierna, pulmón u otro órgano a una edad temprana (es decir, antes de los 50 años aproximadamente). En este caso podría tener un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre.
- Si necesita operarse o si pasa mucho tiempo sin ponerse de pie debido a una lesión o enfermedad, o si tiene la pierna escayolada. Tal vez haya que interrumpir el uso de Zoely varias semanas antes de la intervención quirúrgica o mientras tenga menos movilidad. Si necesita interrumpir el uso de Zoely pregúntele a su médico cuándo puede empezar a usarlo de nuevo.
- Al aumentar la edad (en especial por encima de unos 35 años).

- Si ha dado a luz hace menos de unas semanas.

El riesgo de presentar un coágulo de sangre aumenta cuantas más afecciones tenga.

Los viajes en avión (durante más de 4 horas) pueden aumentar temporalmente el riesgo de un coágulo de sangre, en especial si tiene alguno de los demás factores de riesgo enumerados.

Es importante informar a su médico si sufre cualquiera de las afecciones anteriores, aunque no esté segura. Su médico puede decidir que hay que interrumpir el uso de Zoely.

Si alguna de las afecciones anteriores cambia mientras está utilizando Zoely, por ejemplo un pariente próximo tiene una trombosis sin causa conocida, o usted aumenta mucho de peso, informe a su médico.

## **COÁGULOS DE SANGRE EN UNA ARTERIA**

### **¿Qué puede ocurrir si se forma un coágulo de sangre en una arteria?**

Al igual que un coágulo de sangre en una vena, un coágulo en una arteria puede provocar problemas graves. Por ejemplo, puede causar un ataque al corazón o un ictus.

### **Factores que aumentan su riesgo de un coágulo de sangre en una arteria**

Es importante señalar que el riesgo de un ataque al corazón o un ictus por utilizar Zoely es muy pequeño, pero puede aumentar:

- Con la edad (por encima de unos 35 años).
- **Si fuma.** Cuando utiliza un anticonceptivo hormonal combinado como Zoely se le aconseja que deje de fumar. Si no es capaz de dejar de fumar y tiene más de 35 años, su médico puede aconsejarle que utilice un tipo de anticonceptivo diferente.
- Si tiene sobrepeso.
- Si tiene la tensión arterial alta.
- Si algún pariente próximo ha sufrido un ataque al corazón o un ictus a una edad temprana (menos de unos 50 años). En este caso usted también podría tener mayor riesgo de sufrir un ataque al corazón o un ictus.
- Si usted o alguno de sus parientes próximos tiene un nivel elevado de grasa en la sangre (colesterol o triglicéridos).
- Si padece migrañas, especialmente migrañas con aura.
- Si tiene un problema de corazón (trastorno de las válvulas, una alteración del ritmo del corazón llamada fibrilación auricular).
- Si tiene diabetes.

Si tiene una o más de estas afecciones o si alguna de ellas es especialmente grave, el riesgo de presentar un coágulo de sangre puede verse incrementado aún más.

Si alguna de las afecciones anteriores cambia mientras está utilizando Zoely, por ejemplo empieza a fumar, un pariente próximo experimenta una trombosis sin causa conocida, o usted aumenta mucho de peso, informe a su médico.

## **Cáncer**

Se han detectado casos de cáncer de mama con una frecuencia ligeramente mayor en las mujeres que toman anticonceptivos combinados, pero no se sabe si esto es causado por las píldoras combinadas. Por ejemplo, puede ser que se detecten más tumores en las mujeres que toman píldoras combinadas porque su médico examina sus mamas con mayor frecuencia. Después de interrumpir la píldora combinada, el aumento del riesgo disminuye gradualmente.

Es importante que se revise con regularidad los pechos y que consulte a su médico si nota algún bulto. También debe informar a su médico si un familiar cercano sufre o ha sufrido alguna vez cáncer de mama (ver la sección 2, “Advertencias y precauciones”).

En casos raros, en las mujeres que toman píldoras, se han presentado tumores benignos (no cancerosos) del hígado e, incluso en casos aún más raros, tumores malignos (cancerosos) del hígado. Contacte con su médico si sufre un dolor abdominal excepcionalmente intenso.

El cáncer cervicouterino es causado por una infección por el virus del papiloma humano (VPH). Se ha notificado que se produce con mayor frecuencia en las mujeres que usan la píldora durante más de

5 años. Se desconoce si esto se debe al uso de anticonceptivos hormonales o a otros factores, como la diferencia en la conducta sexual.

### **Meningiomas**

El uso de acetato de nomegestrol se ha relacionado con la aparición de un tumor generalmente benigno de la capa de tejido localizada entre el cerebro y el cráneo (meningioma). El riesgo aumenta especialmente si se administra a dosis elevadas durante un periodo de tiempo prolongado (varios años). Si le diagnostican un meningioma, su médico interrumpirá el tratamiento con Zoely (ver sección “No use Zoely”). Si nota cualquier síntoma como, por ejemplo, cambios en la visión (p. ej., visión doble o borrosa), pérdida de audición o pitidos en los oídos, pérdida de olfato, dolores de cabeza que empeoran con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en los brazos y piernas, debe informar a su médico inmediatamente.

### **Trastornos psiquiátricos**

Algunas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales como Zoely han notificado depresión o un estado de ánimo deprimido. La depresión puede ser grave y a veces puede inducir pensamientos suicidas. Si experimenta alteraciones del estado de ánimo y síntomas depresivos, póngase en contacto con su médico para obtener asesoramiento médico adicional lo antes posible.

### **Análisis de laboratorio**

Si le hacen algún análisis de sangre o de orina, informe a su médico de que está tomando Zoely, ya que puede afectar a los resultados de algunos análisis.

### **Niños y adolescentes**

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en las adolescentes menores de 18 años.

### **Uso de Zoely con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Asimismo, informe a cualquier otro profesional sanitario que le recete o dispense otro medicamento de que usted toma Zoely.

- Hay medicamentos que pueden hacer que Zoely sea menos eficaz en la prevención del embarazo o pueden causar un sangrado inesperado. Estos incluyen medicamentos para tratar las siguientes enfermedades:
  - Epilepsia (por ejemplo, primidona, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbamazepina, topiramato, felbamato);
  - Tuberculosis (por ejemplo, la rifampicina)
  - Infección por el VIH (por ejemplo, rifabutin, ritonavir, efavirenz);
  - Infección por el virus de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, inhibidores de la proteasa);
  - Otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, griseofulvina);
  - Presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones conocida como hipertensión arterial pulmonar (bosentán)
- La planta medicinal llamada hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) también puede hacer que Zoely deje de funcionar correctamente. Si desea usar productos a base de plantas que contienen hipérico mientras está usando Zoely, debe consultarlo antes con su médico.
- Si está tomando medicamentos o productos a base de plantas que pudieran reducir la eficacia de Zoely, se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera. Puesto que el efecto de otros medicamentos sobre Zoely puede durar hasta 28 días después de que interrumpa el medicamento, es necesario utilizar un método anticonceptivo de barrera durante este tiempo.
- Algunos medicamentos pueden aumentar los niveles de los principios activos de Zoely en la sangre. La eficacia de la píldora se mantiene, pero informe a su médico en el caso de que esté usando medicamentos para tratar infecciones producidas por hongos que contienen ketoconazol.
- Zoely también puede interferir con la función de otros medicamentos, como el antiepiléptico llamado lamotrigina.
- La pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, así como la pauta de glecaprevir/pibrentasvir, pueden provocar elevaciones en los resultados sanguíneos de la función hepática (aumento de la enzima hepática ALT) en

mujeres que utilizan AHC que contienen etinilestradiol. Zoely contiene estradiol en lugar de etinilestradiol. Se desconoce si se puede producir un aumento de la enzima hepática ALT cuando se utiliza Zoely con esta pauta combinada para el VHC. Su médico le informará al respecto.

### **Embarazo y lactancia**

Las mujeres que están embarazadas o que creen que pueden estarlo no deben usar Zoely. Si se queda embarazada mientras usa Zoely, debe dejar de tomarlo inmediatamente y contactar con su médico. Si desea dejar de tomar Zoely porque desea quedarse embarazada, consulte la sección 3, “Si interrumpe el tratamiento con Zoely”.

No se recomienda generalmente el uso de Zoely durante la lactancia. Si desea usar la píldora mientras está amamantando, debe preguntar a su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Zoely contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo usar Zoely**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda pregunte a su médico o farmacéutico.

### **Cuándo y cómo tomar los comprimidos**

El blíster de Zoely contiene 28 comprimidos recubiertos con película: 24 comprimidos blancos con principios activos (números 1 a 24) y cuatro comprimidos amarillos sin principios activos (números 25 a 28).

Cada vez que comience un nuevo blíster de Zoely, tome el comprimido blanco activo, identificado con el número 1, en la esquina superior izquierda (ver “Inicio”). Elija de las siete pegatinas con los indicadores de los días, la de la columna gris que comience con su día de inicio. Por ejemplo, si comienza un miércoles, use la pegatina de días de la semana que indique “MIÉ”. Colóquela en el blíster, justo encima de la fila de comprimidos blancos activos, donde dice “Coloque aquí la etiqueta del día de la semana”. Esto le permite comprobar si tomó su comprimido diario.

Tome un comprimido cada día, aproximadamente a la misma hora; si es necesario, con un poco de agua.

Siga la dirección de las flechas del blíster, así que use primero los comprimidos blancos activos, y después, los comprimidos amarillos de placebo.

Su menstruación comenzará durante los cuatro días que tome los comprimidos amarillos de placebo (a esta menstruación se le llama metrorragia de privación). Por lo general, comenzará de dos a tres días después de tomar el último comprimido blanco activo y puede que no se haya terminado antes de que comience el siguiente blíster.

Empiece a tomar el siguiente blíster inmediatamente después de tomar el último comprimido amarillo de placebo, aunque su menstruación no haya terminado. Esto significa que siempre comenzará un nuevo blíster el mismo día de la semana, y también que tendrá la menstruación aproximadamente los mismos días, cada mes. Algunas mujeres tal vez no tengan la menstruación todos los meses mientras están usando los comprimidos amarillos de placebo. Si ha tomado Zoely todos los días según estas instrucciones, es poco probable que esté embarazada (ver también la sección 3, “Si ha dejado de tener una o dos menstruaciones”).

### *Comienzo de su primer envase de Zoely*

### Si no ha usado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior

Empiece Zoely el primer día del ciclo (es decir, el primer día de su menstruación). Si empieza Zoely el primer día de su menstruación, estará protegida inmediatamente contra el embarazo. No tiene que usar un método anticonceptivo adicional.

### Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado (píldora combinada, anillo vaginal o parche transdérmico)

Puede empezar Zoely preferiblemente el día después de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) del blíster de píldoras actual (esto significa que no hay interrupción en la toma de los comprimidos). Si el blíster de píldoras actual también contiene comprimidos inactivos (de placebo), puede empezar Zoely el día después de que tome el último comprimido **activo** (si no está seguro de cuál es, pregunte a su médico o al farmacéutico). También puede empezar Zoely más tarde, pero nunca después del día siguiente a la interrupción de la toma de las píldoras que está tomando ahora (o el día después del último comprimido inactivo de su píldora actual). En caso de haber estado usando un anillo vaginal o un parche transdérmico, lo mejor es que empiece Zoely el día que se quite el anillo o el parche. También puede empezar, a más tardar, el día que hubiera empezado a usar el siguiente anillo o parche. Si sigue estas instrucciones, no es necesario que use un método anticonceptivo adicional. Si tiene alguna duda sobre si está protegida, pregunte a su médico.

### Cambio desde una píldora que solo contiene progestágeno (minipíldora)

Puede cambiar cualquier día la píldora que solo contiene progestágeno para empezar Zoely al día siguiente, pero debe usar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) durante los siete primeros días que esté tomando Zoely.

### Si cambia desde un inyectable que solo contiene progestágeno, implante o sistema intrauterino medicado con hormona

Empiece a usar Zoely cuando le toque la siguiente inyección o el día en que le quiten el implante o sistema intrauterino. Pero si mantiene relaciones sexuales, asegúrese de usar también un método anticonceptivo de barrera durante los siete primeros días que esté tomando Zoely.

### Después de haber tenido un niño

Puede empezar a tomar Zoely entre 21 y 28 días después de dar a luz. Si comienza después del 28° día, debe usar también un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) durante los siete primeros días que esté tomando Zoely. Si, después de dar a luz, ha mantenido relaciones sexuales antes de empezar a tomar Zoely, debe asegurarse primero de que no está embarazada o esperar hasta la siguiente menstruación.

Si está amamantando y desea empezar a tomar Zoely después de dar a luz, ver sección 2 “Embarazo y lactancia”.

Si no está segura de cuándo debe empezar, consulte a su médico o farmacéutico.

### Después de un aborto espontáneo o provocado

Siga los consejos de su médico.

### **Si toma más Zoely del que debe**

No ha habido informes de daños graves por tomar demasiados comprimidos de Zoely. Si ha tomado varios comprimidos a la vez, entonces tal vez tenga náuseas, vómitos o hemorragia vaginal. Si ha tomado demasiados comprimidos de Zoely, o descubre que un niño ha tomado algunos, pida consejo a su médico o farmacéutico.

### **Si olvidó tomar Zoely**

El siguiente consejo solo se refiere a los comprimidos **blancos activos** que ha olvidado tomar.

- Si han **pasado menos de 24 horas** desde que tomó un comprimido, la protección de la píldora contra el embarazo se mantiene. Tome el comprimido lo antes posible y, luego, tome los siguientes comprimidos a la hora habitual.
- Si han **pasado 24 horas o más** desde que tomó un comprimido, la protección de la píldora contra el embarazo puede estar reducida. Cuantos más comprimidos haya olvidado, mayor es el riesgo de quedarse embarazada. Hay un riesgo especialmente alto de quedarse embarazada si se

olvida de tomar comprimidos **blancos** activos del comienzo o del final del blíster. Por lo tanto, debería seguir las siguientes instrucciones.

*Día 1 a 7 de la toma de los comprimidos blancos activos (vea la figura y el esquema)*

Tome el comprimido blanco activo que olvidó lo antes posible, aunque esto signifique que tiene que tomar dos comprimidos a la vez, y siga tomando el siguiente comprimido a la hora habitual. Sin embargo, use un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) como medida de precaución adicional hasta que haya tomado los comprimidos correctamente durante siete días seguidos. Si ha mantenido relaciones sexuales en la semana anterior a su olvido de tomar los comprimidos, existe la posibilidad de que se quede o de que esté embarazada. En ese caso, consulte inmediatamente a su médico.

*Día 8 a 17 de la toma de los comprimidos blancos activos (vea la figura y el esquema)*

Tome el último comprimido que olvidó tomar apenas lo recuerde (aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez) y tome los siguientes comprimidos a la hora habitual. Si ha tomado los comprimidos correctamente durante los siete días anteriores al comprimido olvidado, la protección contra el embarazo no está disminuida, y no tiene que usar más precauciones adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado de tomar más de un comprimido, utilice un método anticonceptivo de barrera, por ejemplo, un preservativo, como medida de precaución adicional hasta que haya tomado los comprimidos correctamente durante siete días seguidos.

*Día 18 a 24 de la toma de los comprimidos blancos activos (vea la figura y el esquema)*

Hay un riesgo especialmente alto de que se quede embarazada si se olvida de tomar comprimidos blancos activos cerca del intervalo de los comprimidos amarillos de placebo. Este riesgo más alto se puede evitar si ajusta su calendario de toma de comprimidos.

Se pueden seguir las dos opciones indicadas a continuación. No es necesario que use medidas de precaución adicionales si ha tomado los comprimidos correctamente durante los siete días anteriores al comprimido olvidado. Si no es así, debe seguir la primera de las dos opciones y usar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) como medida de precaución adicional hasta que haya tomado los comprimidos correctamente durante siete días seguidos.

1ª opción: Tome el último comprimido blanco activo que olvidó lo antes posible, aunque esto signifique que tiene que tomar dos comprimidos a la vez, y siga tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. Comience el siguiente blíster apenas se terminen los comprimidos blancos activos del blíster actual, es decir, **sáltese los comprimidos amarillos de placebo**. Tal vez no tenga su menstruación hasta que tome los comprimidos amarillos de placebo al final del segundo blíster, pero puede tener una hemorragia ligera o parecida a la de la menstruación mientras toma los comprimidos blancos activos.

2ª opción: Deje de tomar los comprimidos blancos activos y comience a tomar los comprimidos amarillos de placebo durante tres días como máximo de manera que el número total de comprimidos de placebo más comprimidos blancos activos no sea superior a cuatro. Al final de la toma de los comprimidos amarillos de placebo, empiece el siguiente blíster.

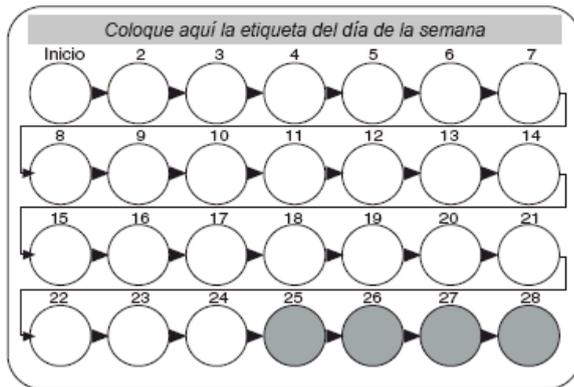
Si no puede recordar cuántos comprimidos blancos activos se ha olvidado de tomar, siga la primera opción, use un método anticonceptivo de barrera, por ejemplo, un preservativo, como medida de precaución adicional hasta que haya tomado los comprimidos correctamente durante siete días seguidos y consulte a su médico (ya que es posible que no haya estado protegida de quedarse embarazada).

Si ha olvidado tomar comprimidos blancos activos de un blíster y no tiene la menstruación mensual esperada mientras toma los comprimidos amarillos de placebo del mismo blíster, tal vez esté embarazada. Debe consultar a su médico antes de empezar el siguiente blíster.

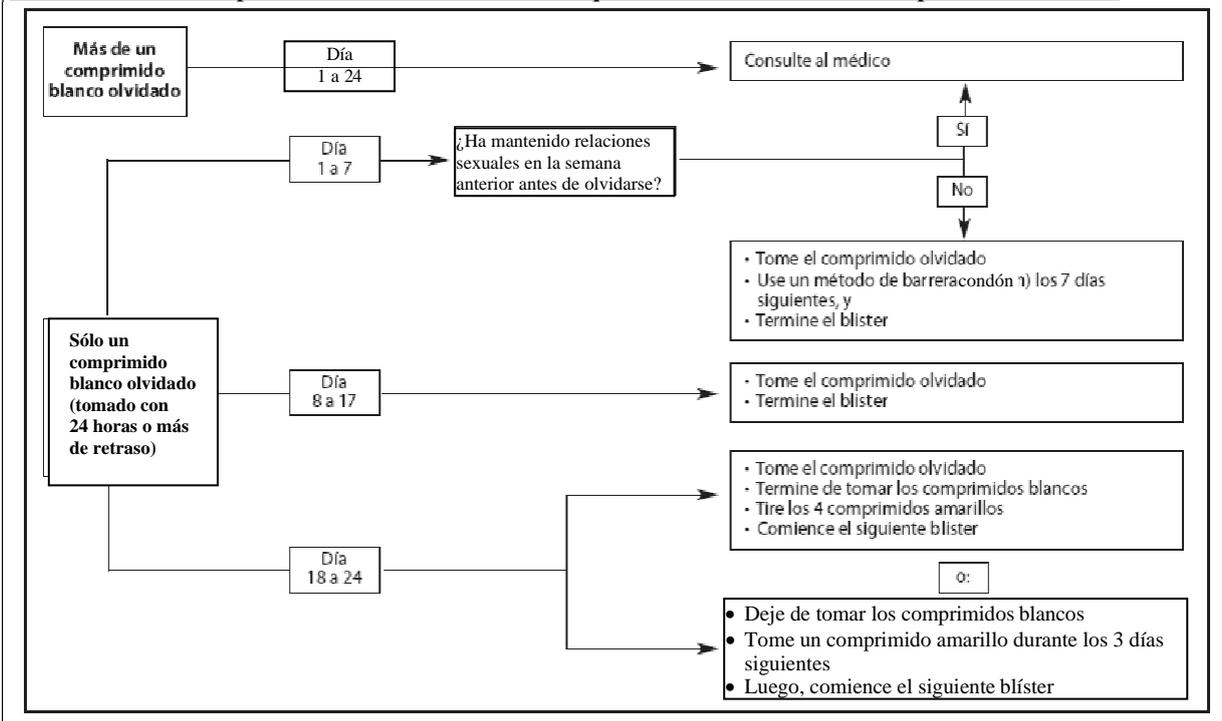
La siguiente recomendación solo se refiere a los comprimidos amarillos de placebo olvidados

Los cuatro últimos comprimidos amarillos de la cuarta fila son comprimidos de placebo que no contienen principios activos. Si ha olvidado tomar uno de estos comprimidos, la protección de Zoely contra el embarazo se mantiene. Tire el (los) comprimido(s) amarillos de placebo que haya olvidado tomar y empiece a tomar los comprimidos del siguiente blíster a la hora habitual.

Figura



Calendario: Si han pasado 24 horas o más desde que le tocaba tomar los comprimidos blancos



### Si vomita o tiene diarrea intensa

Si vomita en las tres o cuatro horas siguientes a la hora en que tomó un comprimido blanco activo, o si tiene diarrea intensa, existe el riesgo de que los principios activos de los comprimidos de Zoely no se hayan absorbido completamente en el organismo. Esta situación es parecida a si se olvida de tomar un comprimido blanco activo. Después de vomitar o de tener diarrea, debe tomar, lo antes posible, un comprimido blanco activo de un blister de reserva. Si es posible, tómelo *en las 24 horas siguientes* a la hora en que toma normalmente la píldora. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual. Si esto no es posible o si han transcurrido 24 horas o más, deberá seguir la recomendación bajo “Si olvidó tomar Zoely”. Si tiene diarrea intensa, consulte al médico.

Los comprimidos amarillos son de placebo y no contienen principios activos. Si vomita o si tiene diarrea intensa en las tres a cuatro horas siguientes a la hora en que tomó un comprimido amarillo de placebo, la protección de Zoely contra el embarazo se mantiene.

### Si desea retrasar su menstruación

Incluso si no está recomendado, puede retrasar su menstruación no tomando los comprimidos amarillos de placebo de la cuarta fila y pasando directamente a un blister nuevo de Zoely. Puede presentar una hemorragia ligera o parecida a la de la menstruación mientras usa este segundo blister. Cuando desee que comience la menstruación durante el segundo blister, deje de tomar los comprimidos blancos activos y empiece a tomar los comprimidos amarillos de placebo. Termine los

cuatro comprimidos amarillos de placebo del segundo blíster y, luego, comience con el siguiente blíster (el tercero). **Si no está segura de lo que debe hacer, consulte a su médico o farmacéutico.**

### **Si desea cambiar el día de inicio de su menstruación**

Si toma los comprimidos según las instrucciones, la menstruación comenzará durante los días en que tome el placebo. Si tiene que cambiar este día, reduzca el número en que toma el placebo, es decir, cuando toma los comprimidos de placebo amarillos, pero no los aumente nunca (el máximo es de cuatro). Por ejemplo, si empieza a tomar los comprimidos amarillos de placebo el viernes, y desea cambiarlo al martes (tres días antes), debe comenzar un nuevo blíster tres días antes de lo habitual. Tal vez no presente sangrado durante el período acortado en que toma los comprimidos amarillos de placebo.

Mientras usa el siguiente blíster, tal vez presente una hemorragia ligera o parecida a la de la menstruación en los días en que tome los comprimidos blancos activos. **Si no está segura de lo que debe hacer, consulte al médico o farmacéutico.**

### **Si tiene sangrado inesperado**

Con todas las píldoras combinadas, durante los primeros meses, puede tener algo de sangrado vaginal irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual) entre las menstruaciones. Tal vez tenga que usar una protección sanitaria, pero siga tomando los comprimidos como siempre. El sangrado vaginal irregular se interrumpe generalmente una vez que el organismo se ha ajustado a la píldora (generalmente, después de unos tres meses). Si el sangrado continúa, se hace abundante o comienza de nuevo, consulte a su médico.

### **Si ha dejado de tener una o más menstruaciones**

En los estudios clínicos con Zoely se ha observado que es posible que, en ocasiones, no tenga la menstruación mensual regular después del 24º día.

- Si ha tomado correctamente todos los comprimidos, no ha sufrido vómitos o diarrea intensa, y no ha tomado ningún otro medicamento, entonces es muy poco probable que esté embarazada. Siga tomando Zoely de la manera habitual. Consulte también la sección 3, “Si vomita o tiene diarrea intensa” o, la sección 2, “Uso de Zoely con otros medicamentos”.
- Si **no** ha tomado correctamente los comprimidos o si la menstruación esperada falta dos veces consecutivas, usted puede estar embarazada. Contacte inmediatamente a su médico. No comience el siguiente blíster de Zoely hasta que el médico haya comprobado que no está embarazada.

### **Si interrumpe el tratamiento con Zoely**

Puede dejar de tomar Zoely en cualquier momento. Si no desea quedarse embarazada, pregunte primero al médico acerca de otros métodos anticonceptivos.

Si ha dejado de tomar Zoely porque desea quedarse embarazada, es mejor que espere hasta que haya tenido una menstruación natural antes de intentar quedarse embarazada. Esto le ayudará a determinar cuándo nacerá el niño.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si sufre cualquier efecto adverso, especialmente si es grave y persistente, o tiene algún cambio de salud que cree que se puede deber a Zoely, consulte a su médico.

Todas las mujeres que toman anticonceptivos hormonales combinados corren mayor riesgo de presentar coágulos de sangre en las venas (tromboembolia venosa [TEV]) o coágulos de sangre en las arterias (tromboembolia arterial [TEA]). Para obtener información más detallada sobre los diferentes riesgos de tomar anticonceptivos hormonales combinados, ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar Zoely”.

Los siguientes efectos adversos se han relacionado con el uso de Zoely:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- acné;
- cambios en la menstruación (por ejemplo, ausencia o irregularidad).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- disminución del deseo sexual, depresión o estado de ánimo depresivo, cambios de humor;
- dolor de cabeza o migraña;
- sentirse enferma (náuseas);
- menstruación abundante, dolor de las mamas, dolor pélvico;
- aumento de peso.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- aumento del apetito, retención de líquidos (edema);
- sofocos;
- hinchazón del abdomen (tripa);
- aumento de la sudoración, pérdida de cabello, picor, sequedad de la piel, piel grasa;
- pesadez en las extremidades;
- menstruaciones regulares pero escasas, mamas de mayor tamaño, bulto en la mama, producción de leche mientras no está embarazada, síndrome premenstrual, dolor durante las relaciones sexuales, sequedad de la vagina o la vulva, espasmo del útero;
- irritabilidad;
- aumento de las enzimas hepáticas.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- coágulos de sangre perjudiciales en una vena o arteria, por ejemplo:
  - en una pierna o pie (es decir, TVP);
  - en un pulmón (es decir, EP);
  - ataque al corazón;
  - ictus;
  - ictus leve o síntomas temporales similares a los de una ictus, lo que se llama accidente isquémico transitorio (AIT);
  - coágulos de sangre en el hígado, estómago/intestino, riñones u ojo.

Las posibilidades de tener un coágulo de sangre pueden ser mayores si tiene cualquier otra afección que aumente este riesgo (ver sección 2 para obtener más información sobre las afecciones que aumentan el riesgo de padecer coágulos de sangre y los síntomas de un coágulo de sangre).

- disminución del apetito;
- aumento del deseo sexual;
- trastorno de la atención;
- sequedad de los ojos, intolerancia a las lentes de contacto;
- sequedad de la boca;
- manchas pigmentadas marrón-dorado, sobre todo en la cara, crecimiento excesivo de vello;
- olor vaginal, molestias en la vagina o la vulva;
- hambre;
- enfermedad de la vesícula biliar.

Se han notificado reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) en usuarias de Zoely, pero su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Se puede encontrar más información acerca de los cambios en las menstruaciones (por ejemplo, ausentes o irregulares) como posible efecto adverso durante el uso de Zoely en la sección 3, “Cuándo y cómo tomar los comprimidos”, “Si tiene sangrado inesperado” y “Si ha dejado de tener una o más menstruaciones”.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero,

incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Zoely

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja, después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Las píldoras combinadas (incluidos los comprimidos de Zoely) que ya no se necesitan no se deben tirar por los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los principios activos hormonales del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al medio acuático. Devuélvalos a la farmacia o elimínelos de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Zoely

- El (los) principio(s) activo(s) es (son): acetato de nomegestrol y estradiol.  
Comprimidos recubiertos con película blancos activos: cada comprimido contiene 2,5 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol (como hemihidrato).  
Comprimidos recubiertos con película amarillos de placebo: el comprimido no contiene principios activos.
- Los demás componentes son:  
Núcleo del comprimido (comprimidos recubiertos con película blancos activos y amarillos de placebo):  
lactosa monohidrato (ver sección 2, “Zoely contiene lactosa”), celulosa microcristalina (E460), crospovidona (E1201), talco (E553b), estearato de magnesio (E572) y sílice coloidal anhidra.  
Recubrimiento del comprimido (comprimidos recubiertos con película blancos activos):  
polivinil alcohol (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 y talco (E553b).  
Recubrimiento del comprimido (comprimidos recubiertos con película amarillos de placebo):  
polivinil alcohol (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro negro (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película activos (comprimidos) son blancos y redondos, y tienen el código “ne” en ambas caras.

Los comprimidos recubiertos con película de placebo son amarillos y redondos, y tienen el código “p” en ambas caras.

Zoely se presenta en blísteres de 28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos recubiertos con película blancos activos y 4 comprimidos recubiertos con película amarillos de placebo), envasados en una caja de cartón.

Tamaños de los envases: 28, 84, 168 y 364 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

*Titular de la autorización de comercialización*

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

D01 YE64  
Irlanda

**Responsable de la fabricación**

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

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Holanda

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holanda

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Conclusiones científicas

El acetato de nomegestrol (NOMAC) y el acetato de clormadinona (CMA) son derivados progestágenos con efectos antigonadotrópicos. Ambos progestágenos tienen actividad antiestrogénica adicional, pero también antiandrogénica. Se ha demostrado que su actividad antiandrogénica es del 30 % (CMA) y del 90 % (NOMAC) en comparación con el acetato de ciproterona (CPA), que se estableció como el gestágeno antiandrogénico de referencia, con una actividad antiandrogénica del 100 % en ratas castradas tratadas con andrógenos (Kuhl, 2005).

Las indicaciones aprobadas para el acetato de nomegestrol y el acetato de clormadinona en monoterapia o en combinación con estradiol o etinilestradiol difieren entre las diferentes concentraciones y entre los distintos países. En general, están indicados en trastornos ginecológicos y menstruales, en la terapia hormonal sustitutiva y, en dosis más bajas, como anticonceptivos hormonales.

El meningioma es un tumor cerebral raro que se forma en las meninges. Aunque la mayoría de los meningiomas son tumores benignos, su localización intracraneal puede tener consecuencias graves y potencialmente letales. Las mujeres tienen aproximadamente el doble de probabilidades de padecerlo que los hombres, lo que indica que las hormonas sexuales podrían desempeñar un papel en la fisiopatología.

El riesgo de meningioma asociado al uso de acetato de nomegestrol se conoce desde 2018. De hecho, este riesgo se expuso durante la evaluación del PSUSA (PSUSA/00002181/201801) que abarcaba los medicamentos que contienen nomegestrol en monoterapia y se añadió a la información sobre el producto (IP). Mientras tanto, en algunas publicaciones se notificaron casos de regresión de los meningiomas tras la interrupción del tratamiento con nomegestrol, lo que indicaba un papel hormonal/progestágeno del fármaco en el crecimiento de estos tumores. Además, el riesgo se debatió durante la evaluación del PSUSA correspondiente al nomegestrol en combinación con estradiol (PSUSA/00002182/201801), lo que dio lugar a cambios en la IP para recomendar una estrecha vigilancia de los meningiomas cuando se utiliza dicha combinación como terapia hormonal sustitutiva (THS). La IP de Zoely se modificó para reflejar este riesgo.

En cuanto a los medicamentos que contienen acetato de clormadinona, en 2019 se observó un aumento de los casos notificados de meningiomas en Francia y se aplicaron medidas adicionales de minimización del riesgo (MMR) a nivel nacional, entre ellas, modificaciones de la IP de todos los medicamentos que contienen 5 mg o 10 mg de clormadinona para reflejar el riesgo de meningioma.

Para dilucidar la relación entre el acetato de clormadinona o el acetato de nomegestrol y el riesgo de meningioma, el grupo francés EPI-PHARE ha realizado dos estudios farmacoepidemiológicos (Nguyen et al., 2021) a partir de los datos del SNDS (sistema nacional francés de datos relativos a la salud). Los resultados indicaron un aumento del riesgo de meningiomas dependiente de la dosis y la duración del tratamiento con acetato de nomegestrol o acetato de clormadinona.

El 22 de septiembre de 2021, la autoridad nacional francesa competente (ANSM, agencia nacional de seguridad de los medicamentos y productos sanitarios) inició un procedimiento de arbitraje, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen acetato de nomegestrol o acetato de clormadinona y que emitiese una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El PRAC adoptó una recomendación el 7 de julio de 2022 que fue estudiada posteriormente por el CHMP, conforme al artículo 107, letra k, de la Directiva 2001/83/CE.

**Anexo IV**  
**Conclusiones científicas**

## **Resumen general de la evaluación científica del PRAC**

La eficacia del acetato de clormadinona o del acetato de nomegestrol, también en combinación con etinilestradiol o estradiol, en sus indicaciones autorizadas, se ha evaluado en el momento de la autorización en los procedimientos de solicitud de autorización de comercialización centrales y nacionales, y se considera establecida.

Los dos estudios de cohortes recientes de Nguyen et al. (2021), destinados a evaluar el impacto en la vida real del uso prolongado de CMA o NOMAC sobre el riesgo de meningioma en mujeres, se añaden a los datos actuales bien definidos, estructurados y a largo plazo basados en los datos administrativos de salud del SNDS, que abarca alrededor del 99 % de la población francesa. Los resultados mostraron un mayor riesgo de meningioma intracraneal tras la exposición a CMA o NOMAC con dosis acumuladas elevadas y una mayor duración de la exposición, que podría disminuir tras la interrupción del uso de CMA o NOMAC. La fortaleza de la asociación, los fuertes efectos dependientes de la dosis y la reducción del riesgo observada tras la interrupción del tratamiento durante al menos un año respaldan la asociación entre la exposición a CMA/NOMAC y el aumento del riesgo de meningiomas.

El análisis de los casos posautorización apunta también a un mayor riesgo de meningioma durante el uso a largo plazo con medicamentos que contienen dosis altas (5-10 mg de CMA y 3,75-5 mg de NOMAC) para diferentes indicaciones. En el caso del CMA, la mayoría de los casos notificados se refieren al uso del producto en la indicación de endometriosis. En el caso del NOMAC, el mayor número de casos se ha notificado en el contexto de usos no autorizados (anticonceptivo y endometriosis), seguidos de notificaciones en el contexto de las indicaciones en el tratamiento autorizado del leiomioma uterino y la menstruación abundante.

Además, un análisis de EudraVigilance (EV) de los casos de meningioma notificados con medicamentos que contienen CMA o NOMAC permitió recuperar 359 casos notificados con medicamentos que contienen CMA y 461 con medicamentos que contienen NOMAC, casi todos en mujeres, la mayoría con edades comprendidas entre los 40 y los 60 años. Los casos notificados proceden principalmente de Francia, y experimentaron un importante aumento en 2019. Solo se identificaron unos pocos casos notificados con los productos combinados con dosis bajas de NOMAC, como Zoely.

### **Medicamentos que contienen dosis bajas de CMA (1-2 mg) o dosis bajas de NOMAC (2,5 mg)**

El riesgo de meningioma con el uso de CMA o NOMAC se ha reconocido previamente y actualmente se refleja en la IP en los siguientes términos:

- Productos de CMA en monoterapia con dosis bajas: contraindicación en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
- Productos combinados con NOMAC en dosis bajas: contraindicación en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma y advertencia sobre el riesgo de meningioma.

Aunque durante la revisión no se pudo identificar un aumento específico del riesgo asociado al uso de productos con dosis bajas, se constataron situaciones en las que los pacientes pueden estar expuestos a productos con dosis bajas durante un largo periodo de tiempo y, por lo tanto, el riesgo de meningioma asociado a los productos con dosis bajas se considera potencialmente importante. Dado que el riesgo aumenta con la dosis acumulada, el PRAC consideró que debería reflejarse una advertencia sobre este riesgo en la IP de los productos que contienen dosis bajas de CMA (1-2 mg) o NOMAC (2,5 mg), y que el uso de estos productos debería estar contraindicado en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma. Hay que señalar que para algunos productos, como Zoely, la IP ya recogía una contraindicación y una advertencia sobre el riesgo de meningioma; sin embargo, el PRAC recomendó nuevas modificaciones del texto acordado previamente para reflejar los conocimientos actuales y para que el texto esté en consonancia con la clase. Además, en el caso de los productos que contienen dosis

bajas de CMA o NOMAC, deberá implantarse un cuestionario de seguimiento específico (si aún no se ha hecho) de los casos de meningioma, a fin de garantizar notificaciones de gran calidad y facilitar la evaluación de la causalidad en el futuro. Los elementos clave de este cuestionario de seguimiento específico fueron acordados por el PRAC.

### **Productos que contienen dosis altas de CMA (5-10 mg) o dosis altas de NOMAC (3,75-5 mg)**

Aunque el meningioma solo se ha notificado como acontecimiento raro con los productos que contienen CMA, se considera demostrada la relación causal entre el meningioma y los productos que contienen dosis altas de CMA o de NOMAC. Por consiguiente, se considera que la relación beneficio-riesgo de las opciones de tratamiento con productos que contienen dosis altas debe limitarse a situaciones en las que otras intervenciones se consideren inapropiadas, y el tratamiento debe restringirse a la dosis eficaz más baja y a la duración más corta. Además, debe añadirse a la IP una contraindicación en los pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma, así como una advertencia de que deben vigilarse los síntomas de meningioma e interrumpirse el tratamiento si se diagnostica un meningioma a un paciente. Además, el PRAC recomendó que la información sobre los resultados de los dos estudios epidemiológicos realizados por Nguyen et al. se reflejara en la información sobre el producto.

Durante la presente revisión, el PRAC consideró la necesidad de recomendar el control mediante RM de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante el tratamiento con CMA o NOMAC. Sin embargo, en vista de la carga para los pacientes individuales y del gran número de RM que deberían realizarse para diagnosticar un único caso de meningioma en un paciente sin síntomas debido a la baja incidencia de meningioma con el uso de CMA/NOMAC, el PRAC consideró que esta medida no sería proporcionada.

En vista de los resultados de los estudios realizados por Nguyen et al., se debe recordar a los profesionales sanitarios, a través de una comunicación directa, la advertencia y la contraindicación en relación con el riesgo de meningioma en todos los productos, y se les debe informar de las nuevas restricciones del uso de productos que contengan dosis altas de CMA o NOMAC. La comunicación directa a los profesionales sanitarios será difundida conjuntamente por los titulares de las autorizaciones de comercialización en cada Estado miembro. Esta comunicación debe distribuirse entre endocrinólogos, ginecólogos, médicos generales, sociedades académicas y cualquier otro grupo destinatario pertinente que se defina con más detalle a escala nacional.

Por último, el PRAC consideró la necesidad de realizar actividades de farmacovigilancia adicionales para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo propuestas, y consideró que todos los titulares de las autorizaciones de comercialización deberían analizar el comportamiento de prescripción y la concienciación de los médicos prescriptores, así como evaluar la eficacia de las MMR recién introducidas en los próximos IPS de los respectivos principios activos.

### **Fundamentos de la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El PRAC siguió el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para todos los productos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol.
- El PRAC revisó los datos disponibles sobre el riesgo de meningioma durante o después del uso de medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol, ya sea en monoterapia o en combinación, en particular los estudios epidemiológicos que incluyen los del sistema sanitario de Francia (CNAM), así como los casos posautorización notificados y los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización.

- A partir de estos datos, el PRAC concluyó que el riesgo absoluto de meningioma causado por el tratamiento con productos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol sigue siendo bajo. Sin embargo, el riesgo aumenta cuanto mayores son las dosis acumuladas y la duración del tratamiento con acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol. El PRAC también señaló que el riesgo de meningioma podría disminuir tras la interrupción del tratamiento.
- Por consiguiente, el PRAC recomendó que el tratamiento con productos que contienen dosis altas de acetato de clormadinona (5-10 mg) o acetato de nomegestrol (3,75-5 mg) se restrinja a situaciones en las que los tratamientos o intervenciones alternativos se consideren inadecuados. El tratamiento debe limitarse a la dosis eficaz más baja y a la duración más corta. Además, el Comité recomendó que estos productos en dosis altas estuvieran contraindicados en pacientes con meningioma o con antecedentes de meningioma.
- El PRAC también concluyó que, aunque no se identificó específicamente un aumento del riesgo de meningioma tras el uso de medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol en dosis bajas, ya sea en monoterapia o en combinación, hay situaciones en las que los pacientes pueden estar expuestos a dosis bajas de los productos durante un periodo de tiempo prolongado. Teniendo en consideración que el riesgo aumenta con el incremento de las dosis acumuladas de acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol, el Comité recomendó que los productos que contienen dosis bajas de acetato de clormadinona (1-2 mg) o de acetato de nomegestrol (2,5 mg) también estuvieran contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
- El Comité recomendó otras actualizaciones de la información sobre el producto de los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol para reflejar los conocimientos actuales sobre el riesgo de meningioma.
- El Comité recomendó que todos los titulares de las autorizaciones de comercialización evalúen la eficacia de las MMR recién introducidas en los próximos IPS de los respectivos principios activos.

Considerando lo anterior, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol sigue siendo favorable, sujeta a los cambios en la información sobre el producto descritos anteriormente.

Se distribuirá una comunicación directa a los profesionales sanitarios para informarles de las recomendaciones anteriores.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol.

### **Dictamen del CHMP**

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

En consecuencia, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen nomegestrol o clormadinona sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto y a las condiciones descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen nomegestrol o clormadinona.