

98. Brugo Olmedo S, De Vicentiis S, De Martino E, Bedecarrás P, Blanco AM, Freire AV, Buffone M, Rey RA. Prediction of reproductive outcomes according to different serum anti-Müllerian hormone levels in females undergoing intracytoplasmic sperm injection. PLoS ONE. 2013;DOI: 10.1371/journal.pone.0075685.
99. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44:291-303.
100. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.

Actualización

Manejo de los nódulos y cáncer de tiroides en el embarazo

Management of nodule and thyroid cancer in pregnancy

María Kenny y Elisa Sánchez

Residentes de tercer año de Endocrinología

Servicio de Endocrinología Hospital Churruca-Visca, CABA, Argentina

Dirección postal: Anchorena 1440, 10° A, CABA; Charcas 1425, 6° A, CABA

maria_kenny8@hotmail.com; elisa_sanchez82@hotmail.com

Resumen

El manejo de los nódulos y el cáncer de tiroides diagnosticados durante el embarazo puede afectar tanto a la madre como a su feto, por lo tanto, estos casos requieren una consideración especial para garantizar los mejores resultados generales.

Aproximadamente el 10% de las embarazadas presenta enfermedad nodular clínicamente evidente.

Cuando un nódulo tiroideo se descubre durante el embarazo, es importante descartar malignidad. La ecografía tiroidea y cervical junto con la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es una herramienta de gran utilidad para su estudio.

La conducta terapéutica estará determinada por el tamaño, los síntomas locales, los niveles hormonales y, fundamentalmente, por los hallazgos citológicos de la PAAF.

Se ha demostrado que las pacientes embarazadas con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides no presentan mayor tasa de recurrencia, incidencia de metástasis a distancia o mayor morbilidad materna o fetal en comparación con mujeres no embarazadas con igual diagnóstico. De igual modo, el embarazo no aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de tiroides.

Palabras clave: embarazo, nódulo tiroideo, cáncer de tiroides.

Abstract

The management of thyroid nodules and cancer during pregnancy concerns both mother and child. Both of them require special care in order to achieve the best general results. Approximately 10% of pregnant women have got clinically evident nodular disease. When a thyroid nodule is diagnosed during pregnancy is very important to discard malignant disease. Cervical and thyroid ultrasound plus fine needle aspiration biopsy are very useful methods for their study. The treatment will

depend on the size, local symptoms, hormonal levels and fine needle aspiration biopsy results. It has been demonstrated that pregnant women with diagnosis of thyroid cancer do not have higher recurrence rate, nor more incidence of distant metastasis or higher fetal/maternal morbimortality, in comparison with not pregnant women with the same diagnosis. Nevertheless, pregnancy does not increase women's risk to develop thyroid cancer.

Key words: pregnancy, thyroid nodule, thyroid cancer.

Introducción

Con elevada frecuencia, los nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides se diagnostican en mujeres durante o alrededor del momento del embarazo, lo que plantea importantes dilemas de diagnóstico y terapéutica cuando se consideran los mejores intereses tanto de la madre como del niño, en cuanto a su desarrollo. El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es aproximadamente 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, con un pico de aparición en los años reproductivos de la mujer. El manejo de los nódulos tiroideos y el cáncer de tiroides diagnosticados durante el embarazo se refiere tanto a la madre afectada como a su feto, por lo tanto, estos casos requieren una consideración especial para garantizar los mejores resultados generales (1).

La prevalencia de nódulos tiroideos en la población general depende del método con el que se evalúe, por palpación está descrita entre el 4-10% y por estudios ecográficos, puede ser del 67% (2). Aproximadamente el 10% de las embarazadas presenta enfermedad nodular clínicamente evidente (3). Distintos reportes han informado que existe un aumento del 10-20% en la incidencia de nódulos tiroideos, sin mayor evidencia de malignidad. Este aumento en la incidencia de los nódulos tiroideos podría corresponder a una mayor atención médica durante el embarazo (4). También se ha observado

durante la gestación o en el posparto inmediato aumento del tamaño de nódulos preexistentes y esto puede ser explicado por el mayor estímulo al que se ve sometida la tiroides en esta etapa ante el balance negativo del yodo y el efecto tiroestimulante de la gonadotrofina coriónica humana (hCG), entre otros (5,6).

Cuando un nódulo tiroideo se descubre durante el embarazo, es importante evaluar para descartar malignidad: la presencia de síntomas compresivos, crecimiento nodular acelerado, antecedentes de radiación de cabeza y cuello e historia familiar de cáncer de tiroides (7).

Estudio de los nódulos tiroideos en el embarazo

La diferencia del estudio de los nódulos con pacientes no embarazadas radica en que no puede utilizarse yodo radiactivo y, por lo tanto, no podemos realizar centellogramas tiroideos. La ecografía tiroidea y cervical es una herramienta de gran utilidad para su estudio ya que hace diagnóstico diferencial con otras masas en cuello, permite saber si éste es sólido o quístico, detecta la presencia de otros nódulos no palpables, así como también nos permite observar ciertas características ecográficas como la ecogenidad, la presencia de calcificaciones, la falta de halo y la vascularización del nódulo que puede orientarnos hacia la naturaleza de éste. Ya que una imagen en la tiroides hipoeoica, con bordes irregulares, sin halo que presente calcificaciones internas y aumento del flujo central tiene más probabilidades de ser un carcinoma, éste debe descartarse con la realización de la punción biopsia con aguja fina (PAAF)(8). Sin embargo, si un nódulo sospechoso se detecta al final del embarazo, la PAAF podría retrasarse hasta después del parto (1).

La genética molecular puede aumentar la sensibilidad de la PAAF con la utilización en la detección del panel de mutaciones: RET/PTC, RAS, BRAF, Pax8/PPAR γ (9).

Deben realizarse dosajes hormonales a toda embarazada con nódulo tiroideo (TSH, T4 libre y anticuerpos) y deben ser interpretados en función de la edad gestacional (1,8).

Tratamiento del nódulo tiroideo en el embarazo

La conducta terapéutica estará determinada por el tamaño, los síntomas locales, los dosajes hormonales y, fundamentalmente, por los hallazgos citológicos de la punción biopsia con aguja fina (10,11). Ésta, según los distintos autores, puede realizarse en cualquier momento del embarazo (12). En este punto hay que hacer algunas consideraciones, si se detecta en el primer o segundo trimestre, la mayoría está de acuerdo en realizar la PAAF; en cambio, si el nódulo es descubierto en el último trimestre del embarazo, puede posponerse para luego del parto, según algunos autores, o realizarse para tener diagnóstico y tomar decisiones en el posparto inmediato.

Según la *Endocrine Society*, debe realizarse la PAAF bajo control ecográfico a todo nódulo mayor a 1 cm hallado durante el embarazo. Para la Asociación Estadounidense de Tiroides, la PAAF puede postergarse hasta después del parto en pacientes eutiroideas o hipotiroideas y en aquellas con TSH inhibidas luego del primer trimestre, para realizar un centellograma y descartar la autonomía del nódulo (nódulo tóxico) (10,11). La Asociación Estadounidense de Tiroides recomienda, además, realizar PAAF en todo nódulo menor a 1 cm con características ecográficas sospechosas de malignidad o si la paciente presenta historia familiar de cáncer de tiroides (1).

El tratamiento del nódulo tiroideo dependerá de la citología, del tamaño nodular, del crecimiento durante el embarazo y del momento del hallazgo del nódulo.

Si la citología es benigna y el nódulo presenta crecimiento durante el embarazo, lo que sucede en el 15% de los casos, se recomienda nueva punción. De no evidenciarse crecimiento significativo ni síntomas locales importantes, puede optarse por una conducta expectante.

Si la citología es indeterminada y el nódulo es detectado en el primer trimestre o al comienzo del segundo con crecimiento demostrable, puede iniciarse el tratamiento quirúrgico antes que finalice el segundo trimestre (13).

Si la citología es compatible con carcinoma diferenciado de tiroides y éste es detectado en el primer trimestre o al inicio del segundo, es aconsejable realizar su monitoreo por ecografía y si crece antes de la semana 24 del embarazo, realizar la cirugía durante el segundo trimestre (14). Si éste se diagnostica en la segunda mitad del embarazo o permanece estable, puede posponerse la cirugía para el posparto (13). Cuando la tiroidectomía se lleva a cabo en el tercer trimestre, puede precipitar el trabajo de parto (1).

Los riesgos específicos de la tiroidectomía que pueden afectar negativamente el embarazo incluyen: dificultad en la resección de la glándula tiroides debido al aumento de su tamaño durante el embarazo, hipotiroidismo materno luego de la cirugía, hipocalcemia materna transitoria o permanente causada por el daño en las glándulas paratiroides (1).

Se ha demostrado que las pacientes embarazadas con diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides no presentan mayor tasa de recurrencia, incidencia de metástasis a distancia o mayor morbimortalidad materna o fetal en comparación con mujeres no embarazadas con igual diagnóstico. En el mismo sentido, el embarazo no aumenta el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de tiroides (1,15,16).

La radioablación con yodo 131 se indica a menudo luego de la tiroidectomía total en pacientes con cán-



IX CONGRESO ARGENTINO DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

VIII ENCUENTRO LATINOAMERICANO DE
ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

**"LA MUJER CONTEMPORANEA Y SU INFLUENCIA CON EL MEDIO,
EN LA ARGENTINA Y EN EL MUNDO"**

27, 28 Y 29 DE ABRIL DE 2014
PANAMERICANO HOTEL
CARLOS PELLEGRINI 551, BUENOS AIRES-ARGENTINA

MODALIDAD

- CONFERENCIAS - SIMPOSIOS - TALLERES INTERACTIVOS - PRESENTACION DE TRABAJOS CIENTIFICOS

TEMARIO

- ANTICONCEPCIÓN. NUEVOS HORIZONTES
- CLIMATERIO: TERAPIA HORMONAL
- OSTEOPATÍAS METABÓLICAS: NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
- SINDROME METABÓLICO: FACTORES DE RIESGO. PREVALENCIA EN LA MUJER JOVEN
- HIPERANDROGENISMO DE DIVERSAS ETIOLOGÍAS
- ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS EN LA MUJER JOVEN
- DISRUPTORES ENDÓCRINOS Y SU IMPACTO REPRODUCTIVO EN EL HOMBRE Y EN LA MUJER
- TRASTORNOS REPRODUCTIVOS EN LAS DISTINTAS ENDOCRINOPATÍAS
- TRASTORNOS DEL ÁNIMO EN LAS ENDOCRINOPATÍAS PREVALENTES
- PSICOFÁRMACOS: NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS
- OBESIDAD. IMPLICANCIAS EN LA CALIDAD DE VIDA. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
- MANEJO DEL EMBARAZO EN LAS ENDOCRINOPATÍAS
- VITAMINA "D3". BENEFICIOS ÓSEOS Y EXTRA ÓSEOS
- ENDOMETRIOSIS: TRATAMIENTO MÉDICO Y/O QUIRÚRGICO
- SUEÑO Y CRONOBIOLOGÍA. RITMOS BIOLÓGICOS. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
- ENDOCRINOPATÍAS PREVALENTES Y EJE REPRODUCTIVO
- NUEVOS MARCADORES TUMORALES

INVITADOS EXTRANJEROS

DR. RICHARD LEGRO (U.S.A.) DRA. SARAH BERGA (U.S.A) DR. ENRICO CARMINA (ITALIA)
DR. ARNALDO PORCILE (CHILE) DRA. TERESA SIR PETERMANN (CHILE) DR. LUIS BAHMONDES (BRASIL)
DR. SERGIO BRANTES (CHILE) FANNY CORRALES (PARAGUAY) MIGUEL RUOTI (PARAGUAY)

CURSO PRECONGRESO: ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

INFORMES E INSCRIPCIÓN: SAEGRE@SAEGRE.ORG.AR; SAEGRE@ARNETBIZ.COM.AR

TELÉFONO: 054-11 4961 0290 O 3859.

HORARIO DE ATENCIÓN LUNES A VIERNES DE 11.30 A 17.30 HS.

WWW.SAEGRE.ORG.AR

damsella

Drospirenona 3 mg
Ethinilestradiol 0.02 mg

El anticonceptivo a su medida



PRESENTACION:

Envases con 28 comprimidos recubiertos.
(24 comprimidos naranjas activos + 4 comprimidos blancos inertes)

- Alta efectividad anticonceptiva.¹
- Adecuado control de ciclo.¹
- Excelente perfil de seguridad.¹
- Aprobado para el tratamiento del Síndrome Disfórico Premenstrual y el tratamiento del acné.²

Referencias:

1. Damsella (Drospirenona 3 mg and ethinylestradiol 0.02 mg) combined and extended-release oral contraceptive system, 28-day regimen. ClinicalTrials.gov. 2004;10:100-108.
2. Prospective Damsella® Study. JAMA. 2004;291:100-108.



IOMA
Instituto de Obra Médica Argentina

LINEA MUJER

Gador

Gador 
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>

April[®]28

Levonorgestrel 0,100 mg

Etinilestradiol 0,020 mg

21+7

21 COMPRIMIDOS ACTIVOS
CON LEVONORGESTREL 0,1 MG
+ 0,02 MG DE ETINILESTRADIOL
+ 7 COMPRIMIDOS INACTIVOS



Para mujeres que prefieren
la toma ininterrumpida
de sus comprimidos.

NATURALMENTE ANTICONCEPTIVA

Ahora con 28 comprimidos

MICRODOSIS BALANCEADA
0.1/0.02

April[®]28

Levonorgestrel 0,100 mg
Etinilestradiol 0,020 mg



Envase con 28
comprimidos recubiertos.



Envase con
21 comprimidos recubiertos.

April[®]

Levonorgestrel
Etinilestradiol



Gador 
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>



zoely®

acetato de nomegestrol/estradiol
2.5 mg/1.5 mg en tabletas

ZOELY® – la píldora hecha de una combinación innovadora de hormonas – está acá.



Una combinación innovadora de dosis bajas de hormonas que trabajan juntas de manera única.

Cada píldora activa es una combinación de:

- Acetato de nomegestrol, un progestágeno altamente selectivo derivado de la progesterona.¹
- 17β-estradiol, estructuralmente idéntico al estrógeno endógeno.¹

ZOELY cuenta con eficacia demostrada.¹

- Eficacia mayor al 99 %.¹
- Dosificación óptima 24/4.^{1,2}

Los períodos menstruales son cortos y tolerables con ZOELY.^{1,3,4}

- La incidencia de sangrado fue similar al observado con 30 mcg de drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE).

En estudios clínicos con ZOELY, la mayoría de las mujeres tuvieron un impacto neutral en cuanto al acné y el peso.^{1,3,5}

- 90 % de las mujeres que tomaron ZOELY en un estudio clínico no reportaron cambio alguno (74 %) o mejoría (16 %) en el acné.
- El acné se reportó como un evento adverso preguntado expresamente en el 15 % de las pacientes.
- En estudios clínicos, el 2.4 % de las mujeres reportó una disminución de peso, el 9.9 % reportó incremento de peso; el 87.7 % no reportó incremento ni disminución de peso.

ZOELY, la píldora hecha para ella.



Referencias: 1. Datos en archivo, MSD. 2. Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenbein E, Chassard D, Thomas J-L. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17β-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. Hum Reprod. 2011;26(6):1338-1347. 3. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Mellis GB, Sundström-Poromaa I, Korver T. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-estradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011; Early Online. 1-14. 4. Datos disponibles por parte de MSD, Professional Services-DAP, WP1-27, PO Box 4, West Point, PA 19486-0000. Please specify information packet WOMN-1014976-0000 10/11. 5. Datos en archivo, MSD.



D.R.® 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co.,
Cazadores de Coquimbo 2857, piso 4 (B1605AZE) Munro - Vicente López - Provincia de Bs. As.
Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción parcial o total.
02-2014 WOMN-1068978-0000
Zoely es marca registrada de N. V. Organon.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

ZOELY®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2.5 mg / ESTRADIOL 1.5 mg
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA IRLANDESA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Núcleo del comprimido

Ingredientes activos	CANTIDADES	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Acetato de Nomegestrol	2.50 mg	-
Estradiol (como hemihidrato)	1.55 mg*	-
Excipientes		
Celulosa microcristalina	14.00 mg*	14.00 mg*
Crospovidona	2.40 mg*	2.40 mg*
Talco	0.70 mg*	0.70 mg*
Estearato de magnesio	0.70 mg*	0.70 mg*
Silíce coloidal anhidra	0.44 mg*	0.44 mg*
Lactosa monohidrato	57.71 mg*	61.76 mg*

Recubierta del comprimido

Ingredientes	CANTIDADES	
	Comprimido activo blanco	Comprimido Placebo amarillo
Polivinil alcohol	0.64 mg	0.96 mg
Dióxido de Titanio	0.40 mg	0.58 mg
Macrogol/PEG 3350	0.32 mg	0.48 mg
Talco	0.24 mg	0.36 mg
Óxido férrico amarillo	-	0.016 mg
Óxido férrico negro*	-	0.00024 mg

*Equivalente a 1.50 mg de estradiol

ACCIÓN TERAPÉUTICAACCIÓN TERAPÉUTICA

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

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

El estrógeno que contiene Zoely es 17 β -estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17 β -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.

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 μ 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 Propiedades Farmacocinéticas.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Acetato de nomegestrol

Absorción

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

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

Distribución

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

El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 $\pm$ 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 del CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. La depuración aparente en el estado estacionario es de 26 L/h.

Eliminación

La semivida de eliminación (t_{1/2}) es de 46 h (límites: 28 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 sólo aproximadamente del 1 al 2% no está unido.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Condiciones en el estado estacionario

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única 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 (objetivo secundario), la

zoely®

acetato de nomegestrol/estradiol
2.5 mg/1.5 mg en tabletas



exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado.

Efecto de la insuficiencia renal

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

Efecto de la insuficiencia hepática

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

Grupos étnicos

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoncepción hormonal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Un comprimido debe tomarse a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación retrada 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

Forma de administración

Vía oral.

Cómo tomar Zoely

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

Cómo empezar Zoely

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

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

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

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

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

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

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

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

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

Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, debe aconsejarse que utilice, además, un método de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo.

No obstante, si ha tenido 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 lactando, ver sección "Fertilidad, Embarazo y Lactancia".

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

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

Si han transcurrido menos de 12 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no está reducida. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual.

Si han transcurrido más de 12 horas desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas:

- Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido blanco activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.
- Cuanto más "comprimidos blancos activos" se 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 usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando los comprimidos a la hora habitual.

Además, los siete días siguientes, debe utilizarse un método de barrera, por ejemplo, un preservativo. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, debe plantearse la posibilidad de un embarazo.

Cuanto más "comprimidos blancos activos" se olvide tomar y cuanto más próximos estén los comprimidos olvidados a los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8 a 17

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, ella sigue tomando 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 durante siete días.

Día 18 a 24

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

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Seguidamente, debe seguir tomando 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 blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria 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 blister actual. Seguidamente, deberá tomar comprimidos de placebo de la última fila durante un período de hasta cuatro días, incluidos los días en que se ha olvidado de tomar los comprimidos; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister.

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

Olvido de comprimidos amarillos de placebo

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

Consejo en caso de molestias digestivas

En caso de trastornos digestivos agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y deberían tomarse medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe tomar un comprimido nuevo, lo antes posible. Debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si transcurren más de 12 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección "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 blister de Zoely sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Zoely después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia.

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

CONTRAINDICACIONES

Los AOC no deberán utilizarse en presencia de cualquiera de las afecciones que se enumeran a continuación. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen

17β-estradiol, las contraindicaciones para los AOC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Zoely. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Zoely, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de Zoely.
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de trombosis venosa o arterial (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), como por ejemplo:

- diabetes mellitus con síntomas vasculares;
- hipertensión grave;
- dislipoproteinemia grave.
- Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- 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).
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si está presente alguna de las afecciones o factores de riesgo mencionados a continuación, las ventajas del uso de Zoely deberán sopesarse contra los posibles riesgos para cada mujer en concreto, y se deberán tratar con ella antes de que decida empezar a utilizar Zoely. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas afecciones o factores de riesgo, la mujer deberá contactar a su médico. El médico deberá decidir entonces si debe interrumpirse el uso de Zoely.

Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen etinilestradiol. Zoely contiene 17β-estradiol.

Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AOC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Zoely.

Trastornos circulatorios

- El uso de cualquier AOC (incluido Zoely) conlleva un aumento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV), en comparación con su no uso. El aumento de riesgo de TEV es máximo durante el primer año en que una mujer usa un anticonceptivo oral combinado por primera vez.
- En los estudios epidemiológicos se ha demostrado que la incidencia de TEV en las mujeres sin factores de riesgo conocidos de esta afección que usan anticonceptivos orales asociados a estrógenos a dosis bajas (< 50 µg de etinilestradiol) varía desde aproximadamente 20 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen levonorgestrel) hasta 40 casos por 100.000 mujeres-años (en el caso de AOC que contienen desogestrel/gestodeno). Esto se compara con 5 a 10 casos por 100.000 mujeres-años en las mujeres que no los usan y 60 casos por 100.000 embarazos. La TEV es mortal en el 1 a 2% de los casos.

Se desconoce cómo Zoely afecta a este riesgo en comparación con otros AOC.

• En los estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de AOC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

• En las usuarias de AOC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas es sumamente excepcional.

No hay consenso acerca de si la ocurrencia de estos trastornos está asociada al uso de AOC.

• Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de un accidente cerebrovascular pueden ser los siguientes: dolor de pierna unilateral poco habitual y/o hinchazón; dolor precordial súbito e intenso, irradiado o no al brazo izquierdo; disnea súbita; tos de inicio súbito; cualquier cefalea inusual, intensa y prolongada; pérdida súbita, parcial o completa, de la visión; diplopía; habla dificultosa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta súbitamente a un lado o a una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen "agudo".

• El riesgo de episodios de tromboembolia venosa en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolia venosa en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

- Con la inmovilización prolongada, una intervención quirúrgica mayor, cualquier cirugía de las extremidades inferiores o un traumatismo grave. En estos casos es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de la removilización completa.

Debe plantearse el tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de AOC por adelantado.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).

• No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición de la trombosis venosa.

• El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta:

- Al aumentar la edad.

- Con el tabaquismo (cuanto más se fuma y más edad se tiene, más aumenta el riesgo, especialmente en las mujeres mayores de 35 años). Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC.

- Con la dislipoproteínemia.

- Con la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).

- Con la hipertensión.

- Con la migraña.

- Con las cardiopatías valvulares.

- Con la fibrilación auricular.

- Con los antecedentes familiares positivos (algún caso de trombosis arterial en hermanos o padres a una edad relativamente temprana). Si se sospecha una predisposición hereditaria, se deberá derivar a la paciente a un especialista que la aconseje antes de decidir sobre el uso de un anticonceptivo hormonal.

• Entre otras patologías que se han relacionado con acontecimientos circulatorios adversos se cuentan la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la enfermedad de células falciformes.

• Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de tromboembolia en el puerperio (ver la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia" para información sobre "Embarazo y lactancia").

• Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser prodromática de un episodio cerebrovascular) puede ser motivo para interrumpir inmediatamente el uso de Zoely.

Se debe advertir encarecidamente a las mujeres que usan AOC que consulten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de trombosis presunta o confirmada, el uso de los AOC se debe interrumpir. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarínicos).

Tumores

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

• Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol.

• En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores.

• En casos raros se ha comunicado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, deberá plantearse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otras patologías

• Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC.

• Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han comunicado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son 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 comunicado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis.

• En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.

• Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC.

• Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa en las mujeres sanas, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso.

• El empeoramiento de la depresión, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han relacionado con el uso de AOC.

• En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. En mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC.

• Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes del inicio o del reinicio del uso de un AOC, debe obtenerse una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Se debe determinar la presión arterial y, si está indicado clínicamente, debe hacerse una exploración física, de acuerdo con las contraindicaciones (ver sección "Contraindicaciones") y las advertencias (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se debe también indicar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga los consejos que se le den. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones periódicas posteriores deben basarse en las pautas de práctica establecidas y deben adaptarse a cada mujer en concreto.

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

Disminución de la eficacia

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

Control del ciclo

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

Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, deberán plantearse las causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o el 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 estaban embarazadas.

En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1er al 12º 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, 2º, 3º y 4º, 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 "Posología y forma de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Zoely no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo debe descartarse antes de continuar el uso de Zoely.

Población pediátrica

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre Zoely

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

Algunos ejemplos de principios activos que inducen las enzimas hepáticas y, por tanto, tener como resultado un aumento de la depuración de las hormonas sexuales son: fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina y medicamentos de preparaciones herbarias que contienen hipérico (hierba de San Juan), y, en menor grado, oxocarbazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, los inhibidores de la proteasa del VIH con un potencial inductor (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (por ejemplo, nevirapina y efavirenz) pueden afectar al metabolismo hepático.

Con las sustancias inductoras de las enzimas hepáticas debe utilizarse un método de barrera durante el tiempo de administración concomitante del medicamento y durante 28 días después de su interrupción.

En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, debe plantearse el uso de otro método anticonceptivo.

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 del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el AUC 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 (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 orales pueden afectar al metabolismo de otros medicamentos. Debe prestarse una atención especial a la interacción con la lamotrigina.

Análisis de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, como los valores bioquímicos de las pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de las proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a los corticosteroides y las fracciones lipido/lipido-proteína, los parámetros del metabolismo de los glúcidos, y los valores de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios se mantienen dentro de los límites de la normalidad del laboratorio.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Zoely no está indicado durante el embarazo.

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

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

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

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.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas posiblemente relacionadas que se han notificado en las usuarias de Zoely.

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En las mujeres que usan anticonceptivos orales asociados que contienen etinilestradiol se han descrito varias reacciones adversas, que se tratan con más detalle en la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

SOBREDOSIFICACIÓN

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ – (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS – (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

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

Envase conteniendo 84 comprimidos recubiertos [3 x 28 comprimidos recubiertos (24 activos + 4 placebo)].

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Número de certificado: 56927

Director Técnico: Dr. Ángel M. Sacramone- Farmacéutico

Elaborado por:

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

Importado y Comercializado por:

Organon Argentina S.A.Q.I. y C.
Ezepeleta 1277, Martínez, Buenos Aires.
Argentina

Última revisión ANMAT: 29 de noviembre de 2012.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término MedDRA1			
	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		Trastorno de la atención
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto / xeroftalmia
Trastornos vasculares			Sofocos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	Distensión abdominal	Xerostomía
Trastornos hepatobiliares				Colelitiasis, colecistitis
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	



cer diferenciado de tiroides para prevenir la recurrencia de enfermedad. El tratamiento con yodo radiactivo está contraindicado durante el embarazo y la lactancia debido al riesgo de la transferencia de radioyodo a la glándula tiroides del feto, lo que puede provocar la ablación tiroidea fetal, con los consiguientes efectos devastadores en el desarrollo temprano. Si la radioablación con yodo se indica en una mujer con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides en el embarazo, el tratamiento debe ser iniciado en el período posparto. La lactancia materna no debe ser iniciada durante al menos 6 meses después de la ablación con radioyodo, por esta razón muchas mujeres posponen el tratamiento hasta que han tenido la oportunidad de amamantar a sus hijos, retrasar la radioablación no empeora el pronóstico materno. El tratamiento con radioyodo de mujeres en edad reproductiva no aumenta el riesgo futuro de infertilidad o los resultados adversos del embarazo, como aborto involuntario (1,15).

En todos los casos de cáncer diferenciado de tiroides diagnosticado durante el embarazo, se realice o no la tiroidectomía durante la gestación, deben iniciarse dosis supresoras de levotiroxina hasta lograr un valor de TSH entre 0,1 y 0,5 mUI/l. Ni la cirugía durante el segundo trimestre ni las dosis supresoras de levotiroxina se recomiendan para mujeres embarazadas con nódulos sospechosos de malignidad por citología, debido a que aproximadamente el 70% de estos nódulos en general son benignos. En caso de que el cáncer haya sido diagnosticado previo al embarazo, la supresión de TSH con levotiroxina debe mantenerse a fin de minimizar la progresión de la enfermedad. La mayoría de las mujeres con dosis supresoras de levotiroxina requieren dosis mayores durante el embarazo debido al incremento de las demandas maternas y fetales (1).

Existe poca información en la literatura sobre el carcinoma medular de tiroides y el carcinoma anaplásico durante el embarazo. Sin embargo, teniendo en cuenta la agresividad de estos tumores, se recomienda la cirugía durante el embarazo, preferentemente durante el segundo trimestre, porque este es el momento de la gestación donde se completa la organogénesis fetal. En caso de carcinoma medular, debe descartarse la presencia de feocromocitoma previo a la cirugía por su asociación en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (1,15).

Conclusión

En resumen, el diagnóstico de cáncer de tiroides durante el embarazo o en el período previo requiere de una cuidadosa consideración de la salud tanto de la madre como del niño en desarrollo con el fin de determinar el mejor curso de tratamiento para la optimización de los resultados maternos y fetales (1).

Referencias

1. Stagnaro Green A, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum 2011;21:1100-1104.
2. Welker MJ, Orlov D. Thyroid Nodules. *Am Fam Physician*. 2003;67:559-66.
3. Hay I. Nodular Thyroid disease diagnosed during pregnancy: how and when to treat. *Thyroid*. 1999;9:667-70.
4. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1013.
5. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid*. 1993;3:7-9.
6. Glinioer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clinical Endocrinol Metab*. 1991;73:421-7.
7. Krajewski DA, Burman KD. Thyroid Disorders in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40:753.
8. Benhadi N, Wiersinga WN, Reitsma JB, et al. Ethnic difference in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2007;65:765-70.
9. Premawardhana LDKE, Lazarus JH. Management of thyroid disorders. *Postgrad Med J*. 2006; 82:554.
10. Abalovich M, Amino N, Barbour L, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum. Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:S1-S47.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
12. Ian H. Nodular Thyroid Disease Diagnosed During Pregnancy: How and When to Treat. *Thyroid*. 1999;9:668.
13. Alcaraz G, Chebel G, Fadel AM, Abalovich M, Gutierrez S. Carcinoma Papilar de Tiroides y Embarazo. En: Kowalski L, Novelli JL, eds. *Carcinoma Papilar de Tiroides*, Cap. 28. Rosario: UNR Editora. 2010; pp. 305-314.
14. Rosen, et al. Thyroid Nodular Disease in Pregnancy: Current Diagnosis and Management. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1997;40:86.
15. Maciel LMZ, Magalhaes PKR. Thyroid and pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1092.
16. Hirsch D, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20:1185.