



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **7331**

BUENOS AIRES, **14 DIC 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001764-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada YAZ / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3,000 mg - ETINILESTRADIOL 0,020 mg, aprobada por Certificado Nº 53.902.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN Nº **7331**

Que a fojas 111 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada YAZ / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3,000 mg - ETINILESTRADIOL 0,020 mg, aprobada por Certificado Nº 53.902 y Disposición Nº 3827/07, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 66, 68 a 84 y 86 a 102, para los prospectos y de fojas 67, 85 y 103, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 53.902 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 66 y los rótulos autorizados por las fojas 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

Q



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **7331**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.902 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001764-12-2

DISPOSICIÓN Nº

js

**7331**

  
DR. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.







Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7331**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.902 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: YAZ / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3,000 mg - ETINILESTRADIOL 0,020 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3827/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006107-06-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 4463/10.-	Rótulos de fs. 67, 85 y 103, corresponde desglosar fs. 67. Prospectos de fs. 50 a 66, 68 a 84 y 86 a 102, corresponde desglosar de fs. 50 a 66.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.902 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...**14 DIC 2012**...del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-001764-12-2

DISPOSICIÓN N°

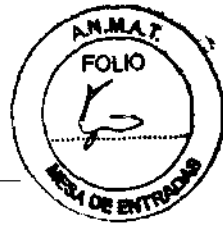
js

**7331**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



73377



Proyecto de Prospecto

**Yaz®**  
**Drospirenona – Etinilestradiol**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Alemana

**Forma farmacéutica**

Comprimidos recubiertos.

**Composición**

Cada comprimido con hormonas de color rosa claro contiene:

Drospirenona 3,000 mg

Etinilestradiol (como betaciclodextrin clatrato) 0,020 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio y pigmento de óxido de hierro rojo.

Cada comprimido sin hormonas de color blanco contiene:

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona 25000, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa viscosidad 5, dióxido de titanio (e171, CI 77891) y talco.

**Acción terapéutica**

Anovulatorio.

**Indicación terapéutica**

- Anticoncepción hormonal.
- Tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) en mujeres que desean anticoncepción oral. No se ha establecido la eficacia de este producto para el TDPM cuando es utilizado durante más de tres ciclos menstruales.
- Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres postmenárquicas a partir de los 14 años de edad que desean anticoncepción oral y no tengan contraindicaciones conocidas para su uso.

**Propiedades farmacológicas**

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: G03AA12

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) inhiben la ovulación por múltiples mecanismos, siendo los principales la supresión de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona leutinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además, al espesar el moco cervical, los AOC dificultan el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

Los AOC tienen acción farmacológica sobre una gran variedad de tejidos que presentan receptores para estrógenos y progesterona, tanto ginecológicos (mama, vagina, miometrio, endometrio, etc) como extraginecológicos (SNC, hueso, riñón, hígado, piel, etc).

La drospirenona tiene propiedades beneficiosas además de la anticoncepción. La drospirenona tiene actividad antimineralocorticoide. De los estudios clínicos se deduce que por las leves propiedades antimineralocorticoide tiene un leve

PLB\_Yaz\_CCDS13

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1608BHF) Ni...  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECCIÓN  
MATRÍCULA Nº 18.000.000

7337



efecto natriurético. Yaz®, con su menor intervalo libre de hormonas, se estudió en pacientes con trastorno disfórico premenstrual (TDPM). El TDPM es una forma severa del síndrome premenstrual (SPM). Se llevaron a cabo dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego y controlados por placebo con el fin de evaluar la efectividad del Yaz® para tratar los síntomas del TDPM. Se ingresaron al estudio aquellas mujeres de 18 a 42 años de edad que cumplieran con los criterios de TDPM, los cuales se confirmaban por índices prospectivos diarios de sus síntomas. Ambos estudios evaluaban el efecto del tratamiento con Yaz® por medio del registro diario de la escala de severidad de problemas, un instrumento basado en la estimación del paciente para evaluar los síntomas que constituyen los criterios diagnósticos de DSM-IV. El estudio primario fue un diseño de grupo paralelo que incluía 384 mujeres en edad fértil con TDPM que fueron asignadas al azar para recibir tratamiento con Yaz® o tratamiento con placebo por hasta tres ciclos seguidos por un ciclo de descanso y luego pasadas a la medicación alternativa durante tres ciclos. Se evaluó la eficacia en ambos estudios a través del cambio en la línea basal durante el tratamiento usando un sistema de medición basado en los primeros 21 ítems del registro diario de la escala de severidad de problemas. Cada uno de los 21 ítems fue medido en una escala de 1 (ningún síntoma) a 6 (síntoma extremo); así, se llegaba a una medición máxima de 126. En ambos ensayos, las mujeres que recibieron el tratamiento con Yaz® tuvieron una más notable mejoría estadísticamente significativa en su registro diario de la escala de severidad de problemas. La drospirenona ejerce actividad antiandrogénica.

En dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que estudiaron la eficacia y seguridad de Yaz® como terapia contra el acné en mujeres con acné vulgar moderado, Yaz® produjo efectos anti-acné clínica y estadísticamente significativos en todas las variables primarias de eficacia ( lesiones inflamatorias, no inflamatorias, recuento total de lesiones y el número y porcentaje de sujetos con una evaluación igual a "limpio" o " casi limpio" en la escala de evaluación global del investigador (ISGA, por sus siglas en inglés) , así como en la mayoría de variables secundarias de eficacia. La drospirenona carece de toda actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide. Esto, junto con sus propiedades antiminerlocorticoide y antiandrógena, le confiere un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona.

**Propiedades farmacocinéticas**

- Drospirenona

Absorción

Administrada por vía oral, la drospirenona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad. Con una sola administración se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de aproximadamente 35 ng/ml al cabo de 1-2 horas aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 76 y el 85 %. La ingestión concomitante de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Distribución

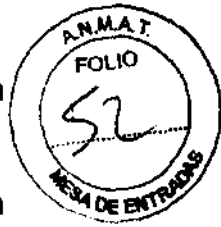
La drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin*, SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (*corticoid binding globulin*, CBG). Sólo del 3 % al 5 % de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta

*[Handwritten signature]*

PLB\_Yaz\_CCDS13

*[Handwritten mark]*

BAYER S.A.  
 Ricardo González 902 (1616CHD) Guayaquil  
 VERÓNICA CASARO  
 FARMACÉUTICA  
 CO-DIRECTORA  
 Págs 2 de 76



la unión de la drospirenona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de la drospirenona es de 3,7 +/- 1,2 l/kg.

#### Metabolismo

La drospirenona se metaboliza extensamente después de su administración oral. En plasma, los principales metabolitos son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. Según datos *in vitro*, la drospirenona se metaboliza en menor medida por el citocromo P450 3A4 y ha demostrado la capacidad de inhibir, *in vitro*, a esta enzima y al citocromo P450 1A1, citocromo P450 2C9 y al citocromo P450 2C19.

#### Eliminación

La tasa de depuración metabólica en el suero es de 1,5 +/- 0,2 ml/min/kg. Los niveles séricos de drospirenona disminuyen en dos fases que se caracterizan por una vida media de 1,6 +/- 0,7 y 27 +/- 7,5 hs respectivamente. La drospirenona solo se excreta en cantidades mínimas en forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona se eliminan por bilis y orina en una proporción de 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 horas.

#### Condiciones en estado de equilibrio

Durante el tratamiento las concentraciones máximas de equilibrio en suero son de aproximadamente 60 ng/ml, las cuales son alcanzadas luego de 7 a 14 días de tratamiento. Los niveles séricos de drospirenona se acumulan en un factor de 2 a 3, como consecuencia de la relación entre su vida media terminal y el intervalo de dosis. Más allá de los ciclos de tratamiento se observó acumulación de los niveles de drospirenona entre los ciclos 1 y 6, pero posteriormente no se observó acumulación adicional.

#### Poblaciones especiales

##### Efectos por compromiso renal

Los niveles séricos de drospirenona en estado de equilibrio en mujeres con compromiso leve de la función renal (depuración de creatinina CLcr de 50-80 ml/min) son comparables a aquellos de mujeres con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Los niveles séricos de drospirenona fueron en promedio 37 % mayores en mujeres con compromiso moderado de la función renal (CLcr 30-50 ml/min), en comparación con aquellos obtenidos en mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

##### Efectos por compromiso hepático

En mujeres con compromiso moderado de la función hepática (Child- Pugh B), los perfiles medios séricos de concentración-tiempo de drospirenona fueron comparables con aquellos de mujeres con función hepática normal durante las fases de absorción/distribución, con valores similares Cmax. La reducción de las concentraciones séricas de drospirenona durante la fase de disposición terminal fue aproximadamente 1.8 veces mayor en voluntarias con compromiso moderado de la función hepática, en comparación con voluntarias con función hepática normal. Se observó una disminución aproximada del 50 % en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con compromiso hepático moderado, en comparación con aquellas voluntarias con función hepática normal. La disminución observada en la depuración de la drospirenona en



7331



voluntarias con compromiso moderado de la función hepática, en comparación con las voluntarias sanas, no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los 2 grupos de voluntarias. Aún en presencia de diabetes y de tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer a la paciente a hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Con base en los resultados de este estudio se puede concluir que la combinación etinilestradiol/espironolactona es bien tolerada en pacientes con compromiso hepático leve o moderado (Child-Pugh B).

*Grupos étnicos*

Se estudió el efecto de los factores étnicos sobre la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol tras la administración oral única y repetida a mujeres jóvenes y sanas, tanto caucásicas como japonesas. Los resultados mostraron que las diferencias étnicas entre las mujeres japonesas y caucásicas no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol.

• *Etinilestradiol*

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 88 a 100 pg/ml después de 1-2 horas de una única administración oral. Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 60 %. La ingestión concomitante de alimentos redujo la biodisponibilidad del etinilestradiol aproximadamente en un 25 % de los sujetos estudiados, mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida pero de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente el 98,5 %) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente calculado del etinilestradiol ronda los 5 l/kg.

Metabolismo

El etinilestradiol es sometido a conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que ronda los 5ml/min/kg.

Eliminación

Las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en dos fases de eliminación, la fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de 24 horas aproximadamente. El etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria:iliar de los metabolitos del etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de 1 día aproximadamente.

Condiciones en estado de equilibrio

Las condiciones correspondientes al estado de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, Los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor que ronda entre 1,4 y 2,1.

Handwritten signature and stamp: AN.M.A.T. AREA DE ENTRADAS

PLB\_Yaz\_CCDS13

Handwritten mark resembling a stylized 'S'

Stamp: RAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 9872 - (01505500) Muni- VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA MATRICULA PROFESIONAL N° 100000 Página 4 de 18

73371



## Posología y forma de administración

### Cómo tomar Yaz®

Si se toman correctamente, los anticonceptivos orales combinados tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. Esta tasa de falla puede aumentar en caso de olvido o toma incorrecta de la píldora.

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Los comprimidos se tomarán de forma continua. Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido del envase previo. La hemorragia por privación suele dar comienzo 2-3 días después de iniciar la toma de los comprimidos sin hormonas y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

### Cómo empezar a tomar Yaz®

- Si no se ha usado ningún anticonceptivo oral previamente (en el mes anterior).

Los comprimidos se empezarán a tomar el 1 día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar en el 2-5 día, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Para sustituir otro anticonceptivo oral combinado (AOC), un anillo vaginal o un parche transdérmico.

La mujer debe empezar a tomar Yaz® preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido con hormona de su AOC anterior, pero a más tardar el día siguiente al intervalo usual sin comprimidos o al intervalo en el que tomaba comprimidos sin hormonas de su AOC previo. Si se ha empleado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Yaz® preferiblemente el día en que éstos se retiran, pero a más tardar el día en que tendría lugar la siguiente aplicación.

- Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno.

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede empezar de inmediato. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre.

Para mujeres lactantes, véase "Embarazo y Lactancia".

Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el 21° al 28° día después del parto. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

YAZ® S.A.  
FARMACÉUTICA  
VERÓNICA CASARO  
S.A.  
PLB\_Yaz\_CCDS13

5

YAZ® S.A.  
Ricardo Gutiérrez 2852 - (B1608BHN) MALDONADO  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MÁTRICULA PROFESIONAL Nº 18

7331



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

Los comprimidos sin hormonas olvidados pueden obviarse. No obstante, deben eliminarse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos sin hormonas. La siguiente recomendación solo se refiere al olvido de los comprimidos con hormonas:

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 24 horas. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a las horas habituales.

Si la toma de un comprimido se retrasa más de 24 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos por más de 7 días (tener en cuenta que el intervalo de comprimidos sin hormonas es de 4 días).
2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- 1 - 7 día

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un condón. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté de la fase de comprimidos sin hormonas, mayor es el riesgo de un embarazo.

- 8 - 14 día

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado los comprimidos correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así o si ha olvidado tomar más de 1 comprimido, se le debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días.

- 15 - 24 día

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía de la siguiente fase de comprimidos sin hormonas. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual hasta terminar los comprimidos con hormonas de color rosa claro. Se deben descartar los 4 comprimidos blancos sin hormonas. Debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es improbable que tenga una hemorragia por privación hasta que termine la sección de comprimidos con hormonas del segundo

*[Handwritten signature]*  
PLB\_Vez\_CCDS13

*[Handwritten mark]*

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (PTEDENO) Montevideo  
VERÓNICA CACARO  
FARMACÉUTICA  
Cd-DIRECTORA  
MATRICULA PROFESIONAL N.º 18

envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma comprimidos.

2. Se le puede aconsejar también que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Debe completar un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluyendo en este período los días en que olvidó tomar los comprimidos, y luego continuar con el siguiente envase.

Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presenta hemorragia por privación en la fase de comprimidos sin hormonas (blancos), debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

**Consejos en caso de trastornos gastrointestinales**

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido con hormona de color rosa claro, se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de comprimidos que se recogen en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido".

**Cómo cambiar períodos o cómo retrasar un período**

Para retrasar un período, la mujer debe empezar el siguiente envase de Yaz® sin tomar los comprimidos sin hormonas del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos con hormonas del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado. La toma regular de Yaz® se reanuda después de la fase de comprimidos sin hormonas.

Para cambiar el período a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, debe acortar la siguiente fase de comprimidos sin hormona tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia por disrupción o manchado durante la toma del segundo envase (como ocurre cuando se retrasa un período).

### Contraindicaciones

No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de patologías que predisponen a una trombosis (p. ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad.
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.





- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

## Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Advertencias

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de AOC para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir el empleo del AOC.

- Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

Durante el empleo de todos los AOC, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar.

El riesgo de presentar tromboembolismo venoso es más alto durante el primer año en el cual la mujer emplea un AOC. Este aumento del riesgo se presenta después del inicio o reinicio (tras un intervalo de 4 semanas o más de comprimidos) en la toma del mismo AOC o de diferentes AOC. Los datos de un estudio amplio prospectivo de cohorte de tres brazos sugieren que este mayor riesgo está principalmente presente en los primeros 3 meses. La incidencia aproximada de TEV en usuarias de AOC con estrógenos a dosis bajas (< 0,05 mg de etinilestradiol) es de 2 a 3 veces mayor que en las mujeres no usuarias de AOC que no se encuentran embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado durante el embarazo y parto.

TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal (en el 1-2% de los casos).

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: hinchazón unilateral de la pierna o el largo de una vena en la pierna, dolor o sensibilidad en la pierna que se puede sentir al estar de pie o caminando, aumento del calor en la pierna afectada, piel roja o decolorada en la pierna. Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) puede incluir: inicio súbito de dificultad inexplicable para respirar o respiración rápida; tos repentina, con sangre, dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda, sensación de ansiedad, aturdimiento o mareos severos, latido rápidos o irregulares del corazón. Algunos de estos síntomas (por ejemplo "falta de aire", "tos") no son específicos y pueden ser malinterpretados como eventos más frecuentes o menos graves (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidentes cerebrovasculares, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo, confusión repentina,



7370

dificultad para hablar o entender, problemas repentinos para ver con uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o de coordinación, dolor de cabeza súbito y severo o prolongado sin causa aparente, pérdida del conocimiento o desmayo con o sin convulsión. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor súbito, hinchazón y ligera coloración azulada de una extremidad; abdomen agudo. Los síntomas de infarto de miocardio pueden incluir: dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de presión o de pesadez en el pecho, el brazo o debajo del esternón, malestar que se irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazos, estómago, saciedad, indigestión o sensación de ahogo, sudor, náuseas, vómitos o mareos, debilidad extrema, ansiedad o dificultad para respirar; latidos rápidos o irregulares del corazón. Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o puede tener un desenlace fatal.

El riesgo de eventos tromboticos/tromboembolicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores:

- edad;
- obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>);
- antecedentes familiares positivos (p.ej.: tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a una edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC;
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.
- tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión;
- migraña;
- valvulopatía cardíaca;
- fibrilación auricular;

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (ver: "Embarazo y Lactancia").

Otras enfermedades que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los AOC.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de

Handwritten signature and scribbles

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or '4'

Stamp: BAYER S.A. Ricardo Gutierrez SOT. CASANO VERONICA CASANO HARMACIA Pagina 9 de 48 CC-DIRECTOR



trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

• Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a factores de confusión, p.ej.: tamizaje cervical y conducta sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

En usuarias de AOC se han observado en raras ocasiones tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, que en casos aislados han provocado hemorragias en la cavidad abdominal con peligro para la vida de la paciente. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Las neoplasias malignas pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

• Otras entidades

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes cuyo nivel de potasio sérico antes del tratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia, y que además utilicen fármacos ahorradores de potasio.

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

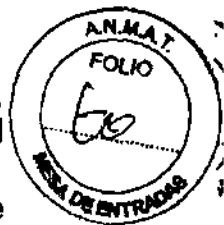
Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. El efecto antiminerlocorticoide de la drospirenona puede contrarrestar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol observado en mujeres normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

*[Handwritten signature]*  
PLB\_Yaz\_CCDS13

*[Handwritten mark]*

BEYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3052 - (01.505510) Montevideo  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL  
Página 10 de 18

73377



Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis; depresión endógena; epilepsia; enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de dosis bajas (que contengan < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.

Este medicamento contiene 48,18 mg de lactosa por comprimido con hormonas y 52,14 mg de lactosa por comprimido sin hormonas. Los pacientes con raras afecciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactosa o mala absorción de glucosa-galactosa y que realizan una dieta libre de lactosa, deben tener esta dosis en consideración.

**Examen/consulta médica**

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiados por las contraindicaciones y las advertencias, y estos deben repetirse periódicamente. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (p. ej., un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (p. ej., antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de los AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

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

**Disminución de la eficacia**

La eficacia de los AOC puede disminuir, p.ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos con hormonas de color rosa claro, en caso de alteraciones gastrointestinales o si toma medicación concomitante.

**Reducción del control de los ciclos**

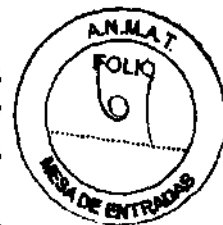
Todos los AOC pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Handwritten signature and stamp: 'RECEBIDA EN LA OFICINA DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS'.

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or '3'.

Stamp: 'BAYER S.A. (Bayer Schering) S.A. Ricardo Gutiérrez 3602 - (Buenos Aires) VERÓNICA CASARÓ FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA Página 17 de 18'.





7337

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Estas pueden incluir el legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante el intervalo sin hormonas. Si ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología y forma de administración", es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera hemorragia por privación que falta o si no se presentan dos hemorragias por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

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

• **Interacciones de otros medicamentos sobre Yaz®**

Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los AOC pueden producir hemorragia por disrupción y/o falla del anticonceptivo.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el período durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de los comprimidos con hormonas de color rosa claro, los comprimidos sin hormonas blancos deben ser ignorados y se empezará el siguiente envase de ACO.

*Sustancias que disminuyen la eficacia de los AOC (inductores enzimáticos y antibióticos):*

*Inducción enzimática (incremento del metabolismo hepático):* Pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p. ej.: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hypericum perforatum -hierba de San Juan-). También se ha informado que los inhibidores de la proteasa (p.ej.: ritonavir) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH (p.ej.: nevirapina), así como las combinaciones de ellos, pueden potencialmente afectar el metabolismo hepático.

*Antibióticos (Interferencia con la circulación enterohepática):* en algunos informes clínicos se sugiere que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de etinilestradiol (p. ej.: penicilinas, tetraciclinas).

*Sustancias que interfieren con el metabolismo de los anticonceptivos hormonales combinados (inhibidores enzimáticos)*

Los principales metabolitos de la drospirenona en plasma humano se generan sin la participación del sistema del citocromo P450. Por consiguiente, es poco probable que los inhibidores de este sistema enzimático afecten el metabolismo de la drospirenona.

Handwritten signature and stamp: PLB\_Yaz\_CCDS13

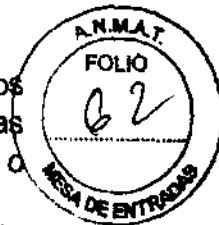
Handwritten signature

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3842 (B18) BARRIO VERÓNICA CASANO FARMACÉUTICA CO-DIRECTOR Págs 12 de 18 MATRICULA PROFESIONAL

### • Efectos de los AOC sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, es posible que se observen alteraciones en las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej.: ciclosporina) o disminuir (p. ej.: lamotigina).

Según estudios de inhibición *in vitro* y estudios de interacción *in vivo* realizado con voluntarias usuarias de omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción entre drospirenona a dosis de 3mg con el metabolismo de otros fármacos.



### Otras interacciones

- **Potasio sérico:** existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman los comprimidos de Yaz® con hormonas de color rosa claro con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero. Tales fármacos incluyen los antagonistas del receptor de angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona. No obstante, en estudios de evaluación de la interacción entre la drospirenona (combinada con estradiol) con un inhibidor de la ECA o indometacina, no se observaron diferencias clínica- ni estadísticamente significativas en las concentraciones de potasio sérico.

- **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p.ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro los límites normales del laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducidos por su leve actividad antiminerlocorticoide.

Nota: Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan la existencia de un riesgo especial para el ser humano, con base en los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

### Uso en pediatría y adolescencia

Yaz® está indicado únicamente para después de la menarca. No existen datos que justifiquen un ajuste de dosis.

### Uso durante el embarazo y lactancia

Yaz® no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Yaz®, deberá interrumpirse su administración. No obstante, estudios epidemiológicos realizados a gran escala no han revelado un riesgo elevado de defectos de nacimiento en hijos de madres que emplearon

VAYA AL PODER...  
PLB\_Yaz\_CCDS13

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 27362 (B1655HO) Mar...  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA  
C/ LA PROFESIONAL...

7/13/31



AOC antes del embarazo ni de efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

Los datos disponibles sobre el uso de Yaz® durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones sobre los efectos negativos de Yaz® sobre el embarazo, la salud del feto o la del recién nacido. Todavía no se dispone de datos epidemiológicos relevantes.

La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

### Uso en geriatría

Yaz® no está indicado para su uso en geriatría. Yaz® no está indicado para su uso después de la menopausia.

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Yaz® está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves. Véase también "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas".

### Uso en pacientes con insuficiencia renal

Yaz® está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal aguda. Véase también "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas".

### Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han observado efectos.

### Efectos secundarios

Las reacciones adversas (RA) más comúnmente notificadas con Yaz® cuando se usa como anticonceptivo oral o para el tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen usar anticonceptivos orales son: náuseas, dolor en los senos, sangrado uterino no programado y hemorragia en el tracto genital no especificado. Ocurren en  $\geq 3\%$  de las usuarias.

Las reacciones adversas más comúnmente notificadas con Yaz® cuando se utiliza para el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual en mujeres que eligen usar anticonceptivos orales son náuseas, dolor de pecho y sangrado uterino no programado. Se producen en  $> 10\%$  de las usuarias.

Las reacciones adversas graves son tromboembolismo arterial y venoso.

### Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las frecuencias de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Yaz® como anticonceptivo oral y en el tratamiento del acné vulgar moderado en las mujeres que deciden usar la anticoncepción oral (n = 3565), así como Yaz® en el tratamiento de los síntomas del síndrome disfórico premenstrual en las mujeres que deciden usar anticoncepción oral (n = 289) se resumen en la siguiente tabla. Dentro de cada grupo de frecuencia, las RA se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1 / 1,000$  y  $< 1 / 100$ ) y raras ( $\geq 1 / 10,000$  y  $< 1 / 1000$ ). RA adicionales identificadas sólo durante el seguimiento post-

VALORADO POR  
FARMACIA  
M. CASARADA

5

AYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3057 - (Buenos Aires) Mg...  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL  
Página 14 de 18

comercialización, y para las que la frecuencia no puede ser estimada, se enumeran en "no se conoce".

1331



Órgano o sistema MedDRA versión 12.1	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$ )	Frecuencia No se conoce
Trastornos gastrointestinales	náuseas,			
Trastornos del sistema nervioso	migraña			
Trastornos psiquiátricos	estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo	disminución y pérdida de la libido		
Trastornos vasculares			Eventos * tromboembólicos venosos y arteriales	
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	dolor en las mamas sangrado uterino no esperado, sangrado del tracto genital no especificado			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				eritema multiforme

\* Se anota el término MedDRA más apropiado (versión 12.1) para describir determinada reacción adversa. Diferentes términos MedDRA que representan el mismo fenómeno se han agrupado en uno solo para evitar diluir u ocultar el verdadero efecto.

\* La frecuencia estimada, a partir de estudios epidemiológicos que incluyen a los anticonceptivos orales combinados. Eventos cuya frecuencia se encuentran en el límite a "Muy raras": eventos tromboembólicos venosos y arteriales resumidos en las siguientes entidades médicas: oclusión venosa profunda periférica, trombosis y embolia / oclusión vascular pulmonar, trombosis, embolia e infarto / infarto de miocardio / infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico

Para los eventos tromboembólicos venosos y arteriales y la migraña ver también las secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales para su empleo".

#### Descripción de algunas reacciones adversas

Se enumeran a continuación las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con retraso en la aparición de síntomas que se consideran relacionados con el grupo de los anticonceptivos orales combinados (ver también las secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"):

73 3 1



### Los tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama es ligeramente mayor entre las usuarias de AOC. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, el exceso en el número es pequeño en relación con el riesgo global de cáncer de mama. La causalidad con el uso de AOC se desconoce.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)

### Otras condiciones

- Eritema nudoso
- Mujeres con hipertrigliceridemia (aumento del riesgo de pancreatitis cuando se utiliza AOC)
- Hipertensión
- Presencia o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y / o prurito relacionado con colestasis formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otoesclerosis
- En mujeres con angioedema hereditario los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema
- Alteración de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o el efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
- Cloasma
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción cutánea, urticaria)

### Interacciones

El sangrado y / o fallas de los anticonceptivos puede resultar de la interacción de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los anticonceptivos orales (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

### Sobredosificación

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de Yaz. No ha habido reportes de efectos deletéreos graves debidos a sobredosificación en estudios preclínicos. Según la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:  
 Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666.  
 Hospital A. Posadas: TE (011) 4654-6648 / 4658-7777.  
 Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: TE (0221) 451-5555.

### Incompatibilidades

Ninguna.

### Precauciones especiales de conservación

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 25°C.  
 Conservar los comprimidos en el envase original.

*[Handwritten signature]*  
 V. M. ...

*[Handwritten mark]*

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3080 - (H1005HD) Murr...  
**VERÓNICA CASANO**  
 FARMACÉUTICA  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10.000  
 Página 16 de 18

73371



Manténgase fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Envase con 24 comprimidos recubiertos de color rosa claro con hormonas y 4 comprimidos blancos sin hormonas.

Elaborado por :

Schering GmbH und Co. Prod. – Weimar – Alemania

Acondicionado por :

Bayer Schering Pharma AG – Berlín - Alemania

Importado por:

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role.– Farmacéutico .

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.902

Versión: CCDS 13.

Fecha de la última revisión:

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
**VERÓNICA CASARO**  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 11111111

7331



Proyecto de rótulo

Yaz®  
Drospirenona – Etinilestradiol  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

**Forma farmacéutica**  
Comprimidos recubiertos.

**Composición**

Cada comprimido con hormonas de color rosa claro contiene:

Drospirenona 3,000 mg  
Etinilestradiol (como betaciclodextrin clatrato) 0,020 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio y pigmento de óxido de hierro rojo.

Cada comprimido sin hormonas de color blanco contiene:

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona 25000, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa viscosidad 5, dióxido de titanio (e171, CI 77891) y talco.

**Posología y forma de administración:** ver prospecto adjunto.

**Precauciones especiales de conservación**

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 25°C.  
Conservar los comprimidos en el envase original.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Envase con 24 comprimidos recubiertos de color rosa claro con hormonas y 4 comprimidos blancos sin hormonas.

Elaborado por :

Schering GmbH und Co. Prod. – Weimar – Alemania

Acondicionado por :

Bayer Schering Pharma AG – Berlín - Alemania

Importado por:

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

Director Técnico: José Luís Role.– Farmacéutico .

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.902

ANMAT  
FOLIO 67  
MESA DE ENTRADAS

PLB\_Yaz\_CCDS13

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11111