



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº **3098**

BUENOS AIRES, **31 MAR 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016702-16-9 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, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada YAZ METAFOLIN / ETINILESTRADIOL - DROSPERINONA - LEVOMEFOLATO CALCICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ETINILESTRADIOL 0,020 mg - DROSPERINONA 3 mg - LEVOMEFOLATO CALCICO 0,451 mg; aprobada por Certificado Nº 56.704.

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 y Circular Nº 4/13.

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

J/

CP
M

1



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 3098

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada YAZ METAFOLIN / ETINILESTRADIOL - DROSPERINONA - LEVOMEFOLATO CALCICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ETINILESTRADIOL 0,020 mg - DROSPERINONA 3 mg - LEVOMEFOLATO CALCICO 0,451 mg, aprobada por Certificado N° 56.704 y Disposición N° 2903/12, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 276 a 277, 328 a 329 y 380 a 381, para los

Handwritten initials: "M" and "A" with a checkmark.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 3098

rótulos, de fojas 248 a 275, 300 a 327 y 352 a 379, para los prospectos y de fojas 278 a 299, 330 a 351 y 382 a 403, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2903/12 los rótulos autorizados por las fojas 276 a 277, los prospectos autorizados por las fojas 248 a 275 y la información para el paciente autorizada por las fojas 278 a 299, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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 N° 56.704 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016702-16-9

DISPOSICIÓN N°

3098

Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **3098** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.704 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 METAFOLIN / ETINILESTRADIOL - DROSPERINONA - LEVOMEFOLATO CALCICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ETINILESTRADIOL 0,020 mg - DROSPERINONA 3 mg - LEVOMEFOLATO CALCICO 0,451 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2903/12.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-011680-11-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 3711/15.	Prospectos de fs. 248 a 275, 300 a 327 y 352 a 379, corresponde desglosar de fs. 248 a 275. Rótulos de fs. 276 a 277, 328 a 329 y 380 a 381, corresponde desglosar de fs. 276 a 277. Información para el paciente de fs. 278 a

Handwritten signatures and initials



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

		299, 330 a 351 y 382 a 403, corresponde desglosar de fs. 278 a 299.-
--	--	--

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.704 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

31 MAR 2017

Expediente N° 1-0047-0000-016702-16-9

DISPOSICIÓN N°

3098

Jfs

DR. ROBERTO LEIZAOLA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

3109
31 MAR 2017



Proyecto de Prospecto

Yaz® Metafolin®

Drospirenona – Etinilestradiol – Levomefolato cálcico

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de color rosa con hormonas contiene:

Drospirenona	3,000 mg
Etinilestradiol (como clatrato de betadex)	0,020 mg
Levomefolato cálcico (equimolar a 0,400 mg de ácido fólico)	0,451 mg

Excipientes: lactosa monohidratada 45,329 mg, celulosa microcristalina 24,800 mg, croscarmelosa de sodio 3,200 mg, hidroxipropilcelulosa 5 mPas 1,600 mg, estearato de magnesio 1,600 mg, hipromelosa 5 mPas 1,011 mg, macrogol 6000 0,202 mg, talco 0,202 mg, dióxido de titanio 0,558 mg y óxido de hierro rojo 0,026 mg.

Cada comprimido recubierto de color naranja claro sin hormonas contiene:

Levomefolato cálcico (equimolar a 0,400 mg de ácido fólico) 0,451 mg

Excipientes: lactosa monohidratada 48,349 mg, celulosa microcristalina 24,800 mg, croscarmelosa de sodio 3,200 mg, hidroxipropilcelulosa 5 mPas 1,600 mg, estearato de magnesio 1,600 mg, hipromelosa 5 mPas 1,011 mg, macrogol 6000 0,202 mg, talco 0,202 mg, dióxido de titanio 0,572 mg, óxido de hierro rojo 0,003 mg y óxido de hierro amarillo 0,009 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

- Anticoncepción oral.
- Aumenta los niveles de folato en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral con el propósito de reducir el riesgo de defectos en el tubo neural en un embarazo concebido hasta después de un corto período luego de su discontinuación.
- Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres postmenárquicas a partir de los 14 años de edad que eligen utilizar anticoncepción oral y no tengan contraindicaciones para su uso.

BAYER S.A.
RICARDO CUTIÑEZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO CUTIÑEZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

- Tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

De acuerdo al Manual de Diagnóstico y Estadística 4ta edición (DSM- IV), las características esenciales del TDPM son: depresión, ansiedad o tensión, labilidad afectiva, ira persistente e irritabilidad.

Síntomas físicos asociados al TDPM: sensibilidad en los senos, cefalea, dolor articular y muscular, distensión abdominal y pérdida de peso.

Los síntomas ocurren regularmente durante la fase lútea y remiten unos días después del comienzo de la menstruación.

Al realizar el diagnóstico, se deben descartar otros trastornos del estado de ánimo cíclico.

Yaz® Metafolin®, no fue evaluado para el tratamiento del síndrome premenstrual.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (ATC): Progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas.

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 foliculo 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 (DRSP) tiene propiedades beneficiosas además de la anticoncepción.

La DRSP tiene actividad antimineralocorticoide. De los estudios clínicos se deduce que por las leves propiedades antimineralocorticoides tiene un leve 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 fase 3 controlados por placebo en más de 500 sujetos, Yaz mostró ser superior mejorando los síntomas clínicos del TDPM. En combinación con etinilestradiol (EE), la DRSP favorece el perfil lipídico con un incremento de la HDL. La DRSP ejerce una actividad antiandrogénica reflejada en un efecto positivo sobre la piel y una reducción de las lesiones por el acné y producción de sebo. Además, la DRSP no contrarresta el aumento de la SHBG inducido por el EE, la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos. En dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que estudiaron la eficacia y

BAYER SA
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FERIZIO
APODERADA

BAYER SA
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CACARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



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 DRSP carece de toda actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide. Esto, junto con sus propiedades antimineralocorticoide y antiandrógena, le confiere un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona.

Además, hay evidencia de un menor riesgo de cáncer de endometrio y de cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (0,05 mg de EE) reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Está pendiente de confirmar si esto también aplica a los AOC de dosis bajas.

El levomefolato cálcico es una sal estable de la forma natural de folatos y es la forma de folato predominante en alimentos, mientras que el ácido fólico no se encuentra de forma natural. La deficiencia de folato está correlacionada con un aumento del riesgo de defectos del tubo neural (DTN) en el recién nacido, aunque también pueden haber otras causas de DTN y el uso de Yasmin® Metafolin® no puede excluir su aparición. La prevención de la deficiencia de folato está recomendada incluso antes del embarazo para conseguir un estado adecuado de folato en la fase inicial del embarazo. El momento crítico para los defectos del tubo neural es la fase inicial del embarazo (el cierre del tubo neural se completa normalmente en los 28 días después de la concepción) y conseguir un estado adecuado de folatos dura varias semanas.

Propiedades farmacocinéticas

- **Drospirenona**

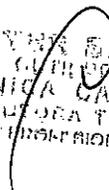
Absorción

Administrada por vía oral, la DRSP es absorbida rápida y casi completamente. Concentraciones máximas del fármaco en el suero de aproximadamente 35 ng/ml se alcanzan en alrededor de 1-2 h después de la ingestión única. La biodisponibilidad oscila entre el 76 y 85 %. La toma de alimento no tuvo influencia en la biodisponibilidad de la drospirenona, comparada con la toma del fármaco con el estómago vacío.

Distribución

Después de la administración oral, los niveles séricos de DRSP disminuyen en dos fases, las que se caracterizan por vidas medias de $1,6 \pm 0,7$ h y $27,0 \pm 7,5$ h, respectivamente. La DRSP se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo del 3 - 5 % de las concentraciones totales del fármaco en suero están


BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-ORDINADORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

3090



presentes en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el EE no afecta la unión de la DRSP a las proteínas del suero. El volumen aparente medio de distribución de la DRSP es $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolismo

La DRSP es metabolizada ampliamente después de la administración oral. Los metabolitos principales en plasma son la forma ácida de la DRSP, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidrodrospirenona-3-sulfato, formados por la reducción y posterior sulfatación. La drospirenona también está sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por CYP3A4.

Eliminación

La tasa de depuración metabólica de la DRSP del suero es de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. La DRSP se elimina sólo en cantidades traza de forma inalterada. Los metabolitos de la DRSP se excretan en las heces y en la orina con un cociente de excreción de aproximadamente 1,2 a 1,4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 h.

Condiciones de estado estable

Durante un ciclo de tratamiento, las concentraciones máximas de estado estable de DRSP en suero de alrededor de 60 ng/ml se alcanzan entre el día 7 y el día 14 de tratamiento. Los niveles plasmáticos de DRSP se acumularon en un factor de aproximadamente 2 a 3 como consecuencia de la relación de la vida media terminal y el intervalo de administración. Se observó acumulación adicional de los niveles de DRSP superior a los niveles de los ciclos de tratamiento entre los ciclos 1 y 6, pero posteriormente no se observó más acumulación.

Poblaciones especiales

• *Efecto de la insuficiencia renal*

Los niveles séricos de drospirenona en estado estable en mujeres con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina CLcr de 50-80 ml/min) eran comparables a los de mujeres con función renal normal (CLcr > 80 ml/min). Los niveles séricos de DRSP fueron en promedio 37% mayores en mujeres con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 - 50 ml/min), en comparación con los obtenidos en mujeres con función renal normal. El tratamiento con DRSP fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con DRSP no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre la concentración sérica de potasio.

• *Efecto de la insuficiencia hepática*

En mujeres con función hepática moderada (Child-Pugh B), los perfiles medios séricos de concentración-tiempo de DRSP fueron comparables a los de mujeres con función hepática normal durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de $C_{m\acute{a}x}$. La media de las vidas medias terminales de DRSP en voluntarias con insuficiencia hepática moderada fue 1.8 veces mayor que en voluntarias con función hepática normal.

Se observó una disminución aproximada del 50 % en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, en comparación con las voluntarias con función hepática normal. La

M
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

disminución observada en la depuración de la DRSP en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, en comparación con las voluntarias sanas, no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los dos grupos de voluntarias. Incluso 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. Se puede concluir que la DRSP es bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

- *Grupos étnicos*

Se estudió el impacto de los factores étnicos sobre la farmacocinética de la DRSP y el EE después de la administración oral diaria única y repetida a mujeres jóvenes y sanas de raza blanca y japonesas. Los resultados mostraron que las diferencias étnicas entre las mujeres japonesas y de raza blanca no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la DRSP y el EE.

- *Etinilestradiol*

Absorción

Administrado por vía oral, el EE es absorbido rápida y completamente. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 33 pg/ml se alcanzan en 1 - 2 horas después de la administración oral única. La biodisponibilidad absoluta, como consecuencia de conjugación presistémica y metabolismo de primer paso, es aproximadamente 60 %. La ingestión concomitante de alimentos redujo la biodisponibilidad del EE aproximadamente en un 25% de los sujetos estudiados, mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

Distribución

Los niveles séricos de EE disminuyen en dos fases, la fase de disposición terminal se caracteriza por una vida media de unas 24 horas. El EE se une en gran medida, pero de forma no específica, a la albúmina sérica (aproximadamente 98,5 %) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 5 l/kg.

Metabolismo

El EE está sujeto a un metabolismo de primer paso significativo en el hígado y el intestino. El EE y sus metabolitos oxidativos son conjugados principalmente con glucurónidos o sulfato. La tasa de depuración metabólica de EE es aproximadamente 5 ml/min/kg.

Eliminación

EE no se excreta en forma inalterada en grado significativo. Los metabolitos de EE son excretados en una relación orina:bilis de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es aproximadamente de 1 día.


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

3098



Condiciones de estado estable

Las condiciones de estado estable se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor de aproximadamente 1,4 a 2,1.

• **Levomefolato cálcico**

Absorción

La forma ácida del levomefolato cálcico es idéntica estructuralmente al L-5-metiltetrahidrofolato (L-5-metil-THF) natural, la forma de folato predominante en los alimentos. Concentraciones basales medias de aproximadamente 15 nmol/L se alcanzan en poblaciones sin enriquecimiento de los alimentos con ácido fólico bajo estados nutricionales normales. El levomefolato cálcico administrado por vía oral es absorbido rápidamente y es incorporado al depósito de folatos del cuerpo. Concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 50 nmol/L superiores a las basales se alcanzan en 0,5 – 1,5 horas después de la administración oral única de 0,451 mg de levomefolato cálcico.

Distribución

Se ha reportado una cinética bifásica de los folatos con un depósito de recambio rápido y uno lento. El depósito de recambio rápido, que refleja probablemente el folato absorbido recientemente, es consistente con la vida media terminal de aproximadamente 4 - 5 horas después de la administración oral única de 0,451 mg de levomefolato cálcico. El depósito de recambio lento, que refleja el recambio de poliglutamato de folato, tiene un tiempo medio de permanencia mayor o igual a 100 días. El folato exógeno y un ciclo enterohepático del folato ayudan a mantener un aporte constante de L-5-metil-THF.

El L-5-metil-THF es el folato predominante en la circulación sanguínea y, por lo tanto, la forma de folato normalmente transportada al interior de los tejidos periféricos a ser usada para el metabolismo celular del folato. Hay tres mecanismos fisiológicos para el transporte y la captación del L-5-metil-THF por varios tipos de células: dos mecanismos de transporte activo mediado por transportador (el transportador de folato reducido y el receptor de folato) y difusión pasiva.

Metabolismo

EL L-5-metil-THF es la forma principal de transporte de folato en el plasma. Comparando 0,451 mg de levomefolato cálcico con 0,4 mg de ácido fólico, se encontró un patrón similar de otros folatos circulantes importantes. La incorporación de L-5-metil-THF al metabolismo celular del folato es precedida por la conversión a L-tetrahidrofolato mediante la reacción de la metionina sintasa antes de conseguir poliglutamilación efectiva y retención tisular. Las coenzimas de folato están implicadas en tres ciclos metabólicos interrelacionados principales en el citosol de las células. Estos ciclos se requieren para la síntesis de timidilato y purinas, precursores de la síntesis de ARN y ADN, y para la síntesis de metionina a partir de homocisteína y la interconversión de serina y glicina.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICIADA PROFESIONAL 13119

3098



Eliminación

El L-5-metil-THF se elimina del cuerpo por excreción urinaria de folatos intactos y productos catabólicos, así como también por excreción fecal mediante un proceso cinético bifásico. Una disminución rápida de la concentración urinaria y fecal de folatos y sus catabolitos con una vida media de varias horas es seguida por una disminución larga con una vida media de aproximadamente 100 - 360 días.

Condiciones de estado estable

Las condiciones de estado estable de L-5-metil-THF en plasma después de la ingesta de 0,451 mg de levomefolato cálcico se alcanzan después de aproximadamente 8-16 semanas, dependiendo de los niveles basales. El estado estable se alcanza en los glóbulos rojos con retraso, debido a la larga duración de la vida de los glóbulos rojos de aproximadamente 120 días.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración: vía oral.

Cómo tomar Yaz® Metafolin®

Los AOCs, si se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. La tasa de falla puede aumentar si los comprimidos se olvidan o se toman incorrectamente.

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días aproximadamente a la misma hora y 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 comienza el día siguiente al último comprimido del envase anterior.

La hemorragia por privación suele dar comienzo 2-3 días después de iniciar la toma de los comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

Cómo comenzar a tomar Yaz® Metafolin®

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

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

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

3098



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

La mujer debe empezar a tomar **Yaz® Metafolin®** 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® Metafolin®** preferiblemente el día que se retira el último anillo o parche de un envase de un ciclo, 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 hubiera correspondido la siguiente inyección), pero en todos estos casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de toma de comprimidos.

- *Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre:*

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

- *Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre:*

Para las mujeres lactantes, véase "Uso durante la lactancia". Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21 al 28 después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya hubiera tenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Se pueden ignorar los comprimidos recubiertos olvidados de color naranja claro sin hormonas. No obstante, deben desecharse para evitar la prolongación no intencionada de la fase de comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas. Los siguientes consejos sólo se refieren al olvido de los comprimidos recubiertos de color rosa con hormonas:

Si la usuaria se retrasa **menos de 24 horas** en la toma de cualquier comprimido con hormonas, la protección anticonceptiva no se reduce. 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 la hora habitual.

Si la usuaria se retrasa **más de 24 horas** en la toma de cualquier comprimido con hormonas, la protección anticonceptiva puede reducirse. La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos reglas básicas siguientes:

BAYSER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA CARRIZO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos con hormonas por más de 7 días (téngase en cuenta que el intervalo recomendado de comprimidos sin hormonas es de 4 días);
2. Es necesario tomar los comprimidos con hormonas 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: Día 1 - 7

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 recubiertos de color naranja sin hormonas, mayor es el riesgo de un embarazo.

- Día 8 - 14

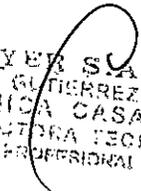
La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 comprimidos a la vez. A partir de ahí seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado haya tomado los comprimidos 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.

- Día 15 - 24

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía de la siguiente fase de comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de 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 precauciones 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 recubiertos de color rosa. Deben desecharse los 4 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas. Debe empezar el siguiente envase inmediatamente. Es poco probable que tenga un sangrado por privación hasta el final de los comprimidos recubiertos de color rosa que contienen hormonas del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intracíclico.


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13118

2. También se le puede aconsejar a la mujer la interrupción de la toma de los comprimidos recubiertos de color rosa del envase actual. Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 4 días, incluidos los días en que olvidó comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvidó comprimidos y posteriormente no tiene sangrado por privación en la fase de comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas, se debe considerar 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 adoptar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido recubierto de color rosa claro con hormona, 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 continuar con otro envase de **Yaz® Metafolin®** sin tomar los comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas del envase actual. Puede mantener esta situación tanto tiempo como desee hasta el final de los comprimidos recubiertos de color rosa del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar sangrado intracíclico o manchado. La toma regular de **Yaz® Metafolin®** se reanuda después de la fase de comprimidos de color naranja claro sin hormonas.

Para cambiar sus períodos a un día de la semana distinto al que los tiene con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas, 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 sangrado intracíclico y manchado durante la toma del segundo envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

CONTRAINDICACIONES

No recetar Yaz® Metafolin® a mujeres que se sabe que tienen lo siguiente:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia suprarrenal.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

3038



- Un riesgo elevado de enfermedades trombóticas arteriales o venosas. Algunos ejemplos son las mujeres que se sabe que:
 - Fuman, si tienen más de 35 años de edad (ver “Advertencias y precauciones”).
 - Tienen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, ahora o en el pasado (ver “Advertencias y precauciones”).
 - Tienen enfermedad cerebrovascular (ver “Advertencias y precauciones”).
 - Tienen enfermedad arterial coronaria (ver “Advertencias y precauciones”).
 - Tienen enfermedades trombogénicas valvulares o de ritmo trombogénico del corazón (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con enfermedad valvular o fibrilación auricular) [ver “Advertencias y precauciones”].
 - Tienen un estado de hipercoagulabilidad heredada o adquirida (ver “Advertencias y precauciones”).
 - Tienen hipertensión no controlada (ver “Advertencias y precauciones”).
 - Tienen diabetes mellitus con enfermedad vascular (ver “Advertencias y precauciones”).
 - Tienen dolores de cabeza con síntomas neurológicos focales o cefaleas migrañosas con o sin aura, si tienen más de 35 años de edad (ver “Advertencias y precauciones”).
- Sangrado uterino anormal sin diagnosticar (ver “Advertencias y precauciones”).
- Cáncer de mama u otro cáncer sensible a estrógenos o progestágenos, ahora o en el pasado (ver “Advertencias y precauciones”).
- Tumor hepático (benigno o maligno) o enfermedad hepática (ver “Advertencias y precauciones”).
- Embarazo, porque no hay motivo para usar los AOC durante el embarazo (ver Advertencias y precauciones).
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de experimentar eventos cardiovasculares graves asociados con el uso de anticonceptivos orales combinados. Este riesgo aumenta con la edad, particularmente en mujeres mayores de 35 años de edad, y con el consumo elevado de cigarrillos. Por esta razón, los anticonceptivos orales combinados no deben ser usados por mujeres mayores de 35 años y fumadoras.

Trastornos Tromboembólicos y otros Problemas Vasculares

Interrumpir Yaz® Metafolin® si se produce un evento trombótico arterial o venoso.

M

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



Basado en información actualmente disponible sobre AOC con DRSP y 0.03 mg de etinilestradiol (es decir, Yasmin), los AOC con DRSP puede que estén asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (ETV) que los AOC que contienen el progestágeno levonorgestrel o algún otro progestágeno. Los estudios epidemiológicos que compararon el riesgo de ETV informaron que el riesgo varió desde ningún incremento en absoluto a un aumento de tres veces. Antes de iniciar el uso de Yaz® Metafolin® en una nueva usuaria de AOC o en una mujer que está cambiando desde un anticonceptivo que no contienen DRSP, considerar los riesgos y beneficios de un AOC con DRSP a la luz de su riesgo de ETV. Los factores de riesgo conocidos de ETV incluyen el tabaquismo, la obesidad y antecedentes familiares de ETV, además de otros factores que contraindiquen el uso de los AOC (ver "Contraindicaciones").

Un número de estudios han comparado el riesgo de ETV para las usuarias de Yasmin (que contiene 0.03 mg de EE y 3 mg de DRSP) con el riesgo para las usuarias de otros anticonceptivos orales combinados, incluyendo AOC que contienen levonorgestrel. Aquellos que son requeridos o patrocinados por las agencias regulatorias se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Previsiones (Razones de Riesgo) de Riesgo de Tromboembolismo Venoso en Usuarias Actuales de Yasmin en Comparación con las Usuarias de Anticonceptivos Orales que Contienen Otros Progestágenos.

Estudio Epidemiológico (Autor, Año de Publicación) Población Estudiada	Producto Comparador (todos son AOC de bajas dosis; con $\leq 0,04$ mg de EE)	Razón de Riesgo (HR) (CI del 95%)
Ingenix (Seeger 2007) Iniciadoras, incluye nuevas usuarias ^a	Todos los AOC disponibles en EEUU durante la realización del estudio ^b	HR: 0,9 (0,5-1,6)
Euras (Dinger 2007) Iniciadoras, incluye nuevas usuarias ^a	Todos los AOC disponibles en Europa durante la realización del estudio ^c	HR: 0,9 (0,6-1,4)
	Levonorgestrel / EE	HR: 1,0 (0,6-1,8)
"Estudio financiado por FDA" (2011) Nuevas usuarias ^a	Otros AOC disponibles durante el transcurso del estudio ^d	HR: 1,8 (1,3-2,4)
	Levonorgestrel / 0,03 mg EE	HR: 1,6 (1,1-2,2)
	Otros AOC disponibles durante el transcurso del estudio ^d	HR: 1,7 (1,4-2,1)
Todas las usuarias (es decir, inicio y continuación de uso de la anticoncepción hormonal combinada en estudio)	Levonorgestrel / 0,03 mg EE	HR: 1,5 (1,2-1,8)

^a Nuevas usuarias – sin el uso de anticoncepción hormonal combinada durante al menos los 6 meses previos.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



^b Incluye AOC de baja dosis que contienen los siguientes progestágenos: norgestimato, noretisterona, levonorgestrel, desogestrel, norgestrel, medroxiprogesterona, o diacetato de etinodiol.

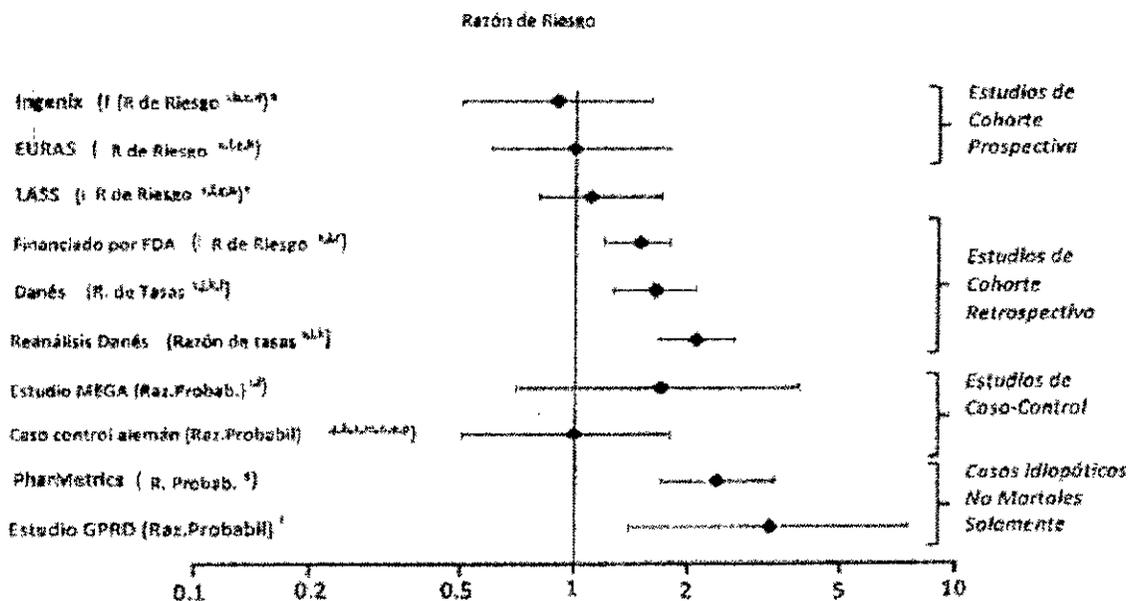
^c Incluye AOC de baja dosis que contienen los siguientes progestágenos: levonorgestrel, desogestrel, dienogest, acetato de clormadinona, gestodeno, acetato de ciproterona, norgestimato, noretindrona.

^d Incluye AOC de baja dosis que contienen los siguientes progestágenos: norgestimato, noretisterona, o levonorgestrel.

Además de estos “estudios regulatorios”, se han llevado a cabo otros estudios de diseños diversos. En su conjunto, existen dos estudios de cohortes prospectivos (ver Tabla 1): el estudio de seguridad post autorización en EEUU, Ingenix (Seeger 2007), el estudio de seguridad EURAS (Estudio de Vigilancia Activa Europea) posterior a la aprobación (Dinger 2007). Una extensión del estudio EURAS, el estudio de Vigilancia Activa de Largo Plazo (LASS), no enroló sujetos adicionales, pero continuó evaluando el riesgo de ETV. Hay tres estudios de cohorte retrospectivos: un estudio en los EEUU financiado por la FDA (ver Tabla 1), y dos de Dinamarca (Lidegaard 2009, Lidegaard 2011). Hay dos estudios de casos y controles: el análisis del estudio MEGA holandés (Van Hylckama Vlieg 2009) y el estudio de casos y controles alemán (Dinger 2010). Hay dos estudios de casos y controles anidados que evaluaron el riesgo ETV idiopático no fatal: el estudio PharMetrics (Jick 2011) y el estudio GPRD (Parkin 2011).

Los resultados de todos estos estudios se presentan en la figura 1.

Figura 1. Riesgo de ETV con Yasmin relativo a los AOC que contienen LNG (riesgo ajustado*)



SF
 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

[Signature]
 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERÓNICA CASARO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13119

3096



Las razones de riesgo se muestran en escala logarítmica; una razón de riesgo <1 indica un riesgo menor de ETV para DRSP, >1 indica un aumento del riesgo de ETV en los DRSP.

*Comparador "Otros AOC", incluido AOC con LNG.

† LASS es una extensión del estudio EURAS.

#Algunos factores de ajuste se indican con letras en superíndice: a) tabaquismo actual, b) hipertensión, c) obesidad, d) antecedentes familiares, e) edad, f) IMC, g) duración del uso, h) antecedente de ETV, i) período de inclusión, j) año calendario, k) educación, l) prolongación de uso, m) paridad, n) enfermedades crónicas, o) medicación concomitante, p) tabaquismo, q) duración de la exposición, r) centro.

(Referencias: Ingenix [Seeger 2007], EURAS (Estudio de Vigilancia Activa Europea) [Dinger 2007] LASS (Estudio de Vigilancia Activa de Largo Plazo) [Dinger, documento inédito de archivo], estudio financiado por la FDA [Sidney 2011, Danés [Lidegaard 2009], re-análisis danés [Lidegaard 2011], estudio MEGA [van Hylckama Vlieg 2009], estudio de casos y controles alemán [Dinger 2010], PharMetrics [Jick 2011], estudio GPRD [Parkin 2011].

Aunque las tasas absolutas de ETV están aumentadas para las usuarias de anticonceptivos hormonales en comparación con las no usuarias, las tasas durante el embarazo son aún mayores, sobre todo durante el período post-parto (ver Figura 2). El riesgo de ETV en mujeres que utilizan AOC se ha estimado en 3 a 9 por 10.000 años-mujer.

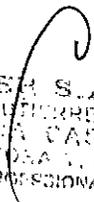
El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona, se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Yaz Metafolin pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV, se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Yaz Metafolin, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso.

Los datos de este estudio de seguridad indican que el mayor riesgo de ETV está presente después de comenzar por primera vez un AOC o en el reinicio (tras un intervalo libre de comprimidos de 4 semanas o más) del mismo o de un AOC diferente.

El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los anticonceptivos orales desaparece gradualmente después de que se interrumpe el uso del AOC.

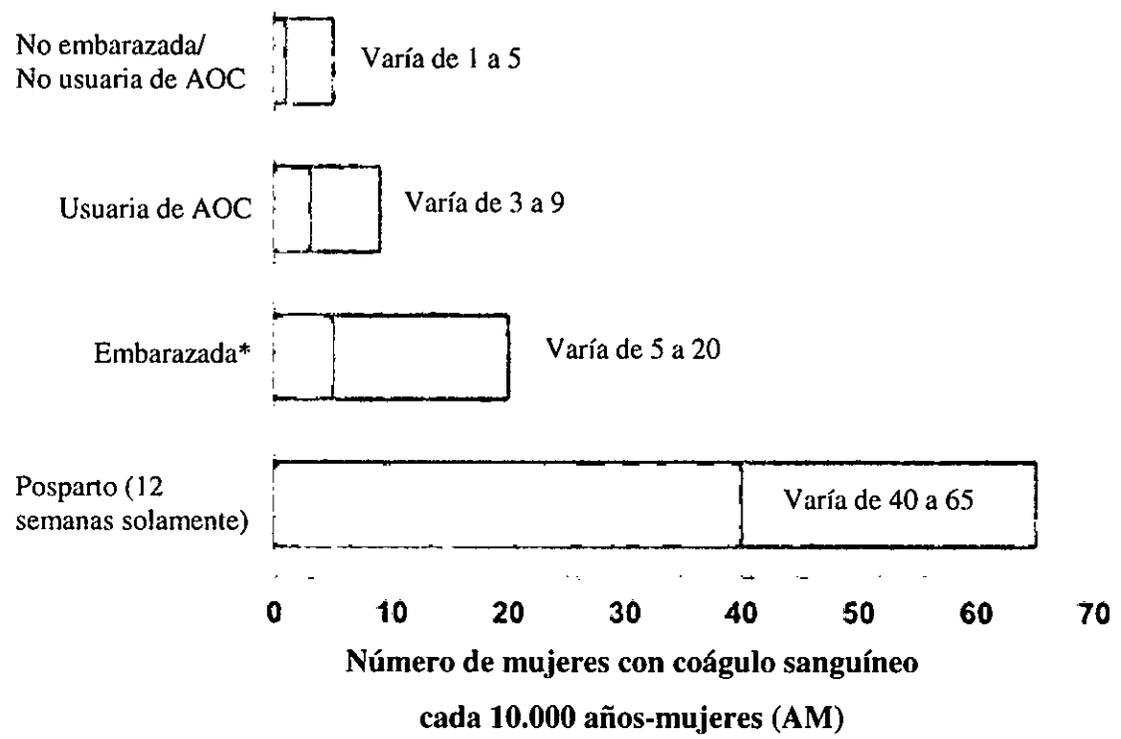
La figura 2 muestra el riesgo de desarrollar un ETV para mujeres que no están embarazadas y no usan anticonceptivos orales, para mujeres que toman anticonceptivos orales, para mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner el riesgo de desarrollar un ETV en perspectiva: sí


BAYER S.A.
RICARDO GUERRERO 3652
SILVIA FABRIZIO
AFODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUERRERO 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA ÚNICA
MATRICULADA PROFESIONAL 13119

10.000 mujeres que no están embarazadas y no utilizan anticonceptivos orales son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollará un ETV.

Figura 2: probabilidad de desarrollar un ETV



*Datos de embarazo basado sobre la duración real del embarazo en los estudios de referencia. En base a una suposición modelo de que la duración del embarazo es nueve meses, la tasa es 7 a 27 por 10.000 años-mujeres.

Si es posible, interrumpir Yaz® Metafolin® por lo menos 4 semanas antes y hasta 2 semanas después de cirugía mayor u otras cirugías que se sabe que tienen un alto riesgo de tromboembolismo.

Iniciar Yaz® Metafolin® no antes de 4 semanas después del parto, en mujeres que no están amamantando.

El riesgo de tromboembolismo posparto disminuye después de la tercer semana después del parto, mientras que el riesgo de ovulación aumenta después de la tercer semana después del parto.

El uso de AOC también aumenta el riesgo de trombosis arterial, tales como accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo para estos eventos.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Se ha demostrado que los AOC aumentan tanto los riesgos relativos como atribuibles de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos), aunque, en general, el riesgo es mayor entre mujeres mayores (>35 años de edad), hipertensas que también fuman.

Los AOC también aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres con otros factores de riesgo subyacentes.

Los anticonceptivos orales se deben utilizar con precaución en mujeres con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Interrumpir Yaz® Metafolin® si hay pérdida inexplicable de la visión, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares de la retina. Evaluar para detectar trombosis venosa de la retina inmediatamente (ver "Reacciones adversas").

- *Hiperpotasemia*

Yaz® Metafolin® contiene 3 mg del progestágeno DRSP, que tiene actividad anti-mineralocorticoide, incluyendo la posibilidad de hiperpotasemia en pacientes de alto riesgo, comparable a una dosis de 25 mg de espironolactona. Yaz® Metafolin® no debe utilizarse en pacientes con condiciones que predisponen a la hiperpotasemia (es decir, insuficiencia renal, insuficiencia hepática e insuficiencia suprarrenal).

Las mujeres que reciben tratamiento diario y a largo plazo para afecciones crónicas o enfermedades con medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio deben tener su concentración sérica de potasio evaluada durante el primer ciclo del tratamiento. Los medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio incluyen los inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, heparina, antagonistas de aldosterona y AINEs.

- *Carcinoma de Mama y de Órganos Reproductivos*

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el VPH. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de los AOC a largo plazo puede contribuir más a este riesgo aumentado, pero sigue la controversia sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a efectos de confusión, por ejemplo, estudios de tamizaje cervical y comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1.24) de que se diagnostique cáncer de mama las mujeres que utilizan actualmente AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años después de la suspensión del uso de los AOC. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón

BAYER S.A.
RICARDO BOUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO BOUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

observado de aumento del riesgo podría deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

- *Enfermedades del Hígado*

Interrumpir Yaz® Metafolin® si se desarrolla ictericia. Las hormonas esteroides pueden ser metabolizadas deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad y los AOC hayan sido excluidos como causa.

Los adenomas hepáticos están relacionados con el uso de AOC. Una estimación del riesgo atribuible es de 3.3 casos por 100.000 usuarias de AOC. La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia intraabdominal.

Los estudios han mostrado un aumento del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular en usuarias de AOC a largo plazo (>8 años). Sin embargo, el riesgo atribuible de cáncer de hígado en usuarias de AOC es inferior a un caso por millón de usuarias.

Puede producirse colestasis relacionada con anticonceptivos orales en mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con el embarazo. En mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con AOC esta condición puede recurrir con el uso posterior de AOC.

- *Presión Arterial Elevada*

Para las mujeres con hipertensión bien controlada, monitorear la presión arterial e interrumpir Yaz® Metafolin® si la presión arterial se eleva significativamente. Las mujeres con hipertensión no controlada o hipertensión con enfermedad vascular no deben usar AOC.

Se ha informado un aumento de la presión arterial en mujeres que toman AOC, y este aumento es más probable en mujeres mayores y con mayor duración de uso. La incidencia de la hipertensión aumenta con el aumento de la concentración de progestágeno.

- *Enfermedad de la Vesícula Biliar*

Los estudios sugieren un pequeño aumento en el riesgo relativo de desarrollar enfermedad de la vesícula biliar entre las usuarias de AOC.

- *Efectos Metabólicos sobre Hidratos de Carbono y Lípidos*

Monitorear cuidadosamente a mujeres pre-diabéticas y diabéticas que están tomando Yaz® Metafolin®. Los AOC pueden disminuir la tolerancia a la glucosa en forma relacionada con la dosis.


BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERÓNICA CASARÓ
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULADA PROFESIONAL 13119

3098



Considerar formas alternativas de anticoncepción para mujeres con dislipidemia no controlada. Una pequeña proporción de las mujeres tendrán cambios lipídicos adversos, mientras toman AOC.

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

- *Cefalea*

Si una mujer que toma Yaz® Metafolin® desarrolla nuevos episodios de cefalea que son recurrentes, persistentes o graves, evaluar la causa y suspender Yaz® Metafolin® si está indicado.

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

- *Irregularidades en el sangrado*

A veces se produce sangrado no programado (intermenstrual o intracíclico) y manchado en pacientes que toman AOC, especialmente durante los tres primeros meses de uso. Si el sangrado persiste o se produce después de ciclos previamente regulares, buscar causas como embarazo o patología maligna. Si la patología y el embarazo están excluidos, las irregularidades en el sangrado pueden resolverse con el tiempo o con un cambio a un AOC diferente.

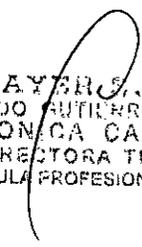
Basado en los diarios de pacientes de dos ensayos clínicos de anticoncepción con Yaz, 8 a 25% de las mujeres experimentaron sangrado no programado en un ciclo de 28 días. Un total de 12 mujeres sobre 1056 (1.1%) suspendió el tratamiento debido a trastornos menstruales, incluyendo sangrado intermenstrual, menorragia y metrorragia.

Las mujeres que usan Yaz pueden experimentar ausencia de hemorragia por privación, incluso si no están embarazadas. Basado en los diarios de las pacientes de ensayos clínicos de anticoncepción de hasta 13 ciclos, entre el 6 y el 10 % de las mujeres experimentó ciclos sin hemorragia por privación. Algunas mujeres pueden presentar amenorrea post-píldora u oligomenorrea, especialmente cuando dicha condición era preexistente.

Si no se produce la hemorragia por privación, considere la posibilidad de embarazo. Si la paciente no se adhirió al régimen de dosificación prescrito (olvidó uno o más comprimidos activos o comenzó a tomarlos en un día posterior de lo que debía), considere la posibilidad de embarazo en el momento de la primera falta y tome las medidas diagnósticas apropiadas. Si la paciente cumplió con el régimen prescrito y pierde dos períodos consecutivos, descartar el embarazo.

- *Uso de AOC antes o durante el principio del embarazo*


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Yaz® Metafolin® no está indicado durante el embarazo. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con **Yaz® Metafolin®**, deberá interrumpirse su administración. Las mujeres que interrumpan **Yaz® Metafolin®** deben considerar la continuación de la suplementación de folatos.

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

La administración de anticonceptivos orales para inducir sangrado por privación no debe utilizarse como una prueba para embarazo.

- *Depresión*

Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser cuidadosamente observadas y **Yaz® Metafolin®** debe interrumpirse si se repite la depresión en grado serio.

- *Interferencia con Pruebas de Laboratorio*

El uso de AOC puede cambiar los resultados de algunas pruebas de laboratorio, tales como factores de coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa, y los niveles de proteínas transportadoras. Las mujeres en tratamiento de reemplazo con hormona tiroidea pueden requerir dosis más altas de la misma ya que las concentraciones séricas de la globulina transportadora de hormona tiroidea aumentan con el uso de AOC.

La DRSP produce un aumento en la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad anti-mineralocorticoide.

Los folatos puede enmascarar la deficiencia de Vitamina B12.

- *Monitoreo*

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con AOC es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, guiados por las contraindicaciones y las advertencias, y estos deben repetirse periódicamente. Una mujer que toma AOCs debe tener una visita anual con su profesional de la salud para un chequeo debido a que pueden aparecer contraindicaciones (por ejemplo: un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (por ejemplo: antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de los AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones debe basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe presentarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

En las mujeres, con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con

BAYER S.A.
RICARDO CUTIÉRRIZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO CUTIÉRRIZ 3652
VERÓNICA CASANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioletas mientras tomen AOC.

Este medicamento contiene 45 mg de lactosa por comprimido con hormonas y 48 mg de lactosa por comprimido sin hormonas. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de Lapp lactosa o mala absorción de glucosa-galactosa y que realizan una dieta libre de lactosa, deben tener esta dosis en consideración.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, por ejemplo: si la mujer olvida tomar los comprimidos con hormonas de color rosa (ver "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), en caso de alteraciones gastrointestinales (ver "Consejos en casos de trastornos gastrointestinales") durante la toma de comprimidos con hormonas de color rosa o si toma medicación concomitante (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Nota: Se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

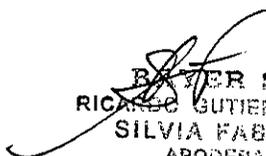
- **Efectos de otros medicamentos sobre Yaz® Metafolin®.**

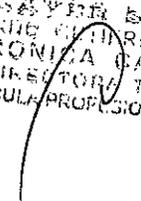
Pueden ocurrir interacciones con fármacos inductores de enzimas microsomales que pueden producir aumento de la depuración de las hormonas sexuales y que pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

Ya se puede observar inducción enzimática después de pocos días de tratamiento. Por lo general, se observa una inducción enzimática máxima dentro de pocas semanas. Después de interrumpir la terapia del fármaco, la inducción enzimática puede continuar hasta por cerca de 4 semanas.

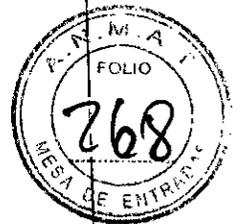
Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de AOC o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si el período durante el que se utiliza el método de barrera sobrepasa más que el de los comprimidos recubiertos de color rosa con hormonas del envase de AOC, se deben omitir los comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas y se empezará el siguiente envase de ACO.

- *Sustancias que aumentan la depuración de los AOC (disminuyen la eficacia de los AOC por inducción enzimática):*


 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA


 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERONICA CASARO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13119

3098



Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* -hierba de San Juan.

- *Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC:*

Cuando son co-administrados con AOC, muchos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de la proteasa del VIH/HCV pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágeno. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

- *Sustancias que disminuyen la eficacia de levomefolato cálcico:*

Metabolismo del folato: se ha reportado que varios fármacos reducen los niveles de folatos y disminuyen la eficacia de folatos por inhibición de la dihidrofolato reductasa humana (p. ej., metotrexato, trimetoprima, sulfasalazina y triamterene) o por reducción de la absorción del folato (p. ej., colestiramina) o por mecanismos desconocidos (p. ej., antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona y ácido valproico).

- *Sustancias que disminuyen la depuración de los AOC (inhibidores enzimáticos):*

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4, como los antimicóticos azoles (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), el verapamilo, los antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambos.

En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) /etinilestradiol (0.02 mg/día), la administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, durante 10 días aumentó el ABC (0-24 h) de la drospirenona y el etinilestradiol 2.68 veces veces (IC del 90%: 2.44, 2.95) y 1.40 veces (IC del 90%: 1.31, 1.49), respectivamente.

Dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día han demostrado incrementar las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol 1.4 a 1.6 veces respectivamente, cuando se toman de manera simultánea con un anticonceptivo hormonal combinado que contiene 0.035 mg de etinilestradiol.

Efectos de los AOC o del levomefolato cálcico sobre otros medicamentos

Los AOC pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo: ciclosporina) o disminuir (por ejemplo: lamotrigina). *In vitro*, la drospirenona es capaz de inhibir de manera débil a moderada las enzimas CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA MADRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

3098



Según estudios de interacción *in vivo* realizado con voluntarias usuarias de omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción clínicamente relevante entre drospirenona a dosis de 3mg con el metabolismo de otros fármacos, mediado por el citocromo P450.

In vitro, el etinilestradiol es un inhibidor reversible de CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2 así como también un inhibidor de CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2 basado en el mecanismo. En estudios clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal que contiene etinilestradiol no condujo a ningún aumento o solo a un aumento débil en las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP1A2 pueden incrementarse débilmente (por ejemplo., teofilina) o moderadamente (por ejemplo, melatonina y tizanidina).

Los folatos pueden modificar la farmacocinética o farmacodinamia de ciertos antifolatos, por ejemplo, antiepilépticos (como fenitoína), metotrexato o pirimetamina y pueden ocasionar una disminución del efecto farmacológico del antifolato (por lo general reversible si se ajusta la dosis del antifolato). En general, se recomienda la suplementación de folatos para disminuir la toxicidad de los fármacos antifolatos.

Interacciones farmacodinámicas

Se ha observado que la administración concomitante de medicamentos que contienen etinilestradiol con medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos, está relacionada con incrementos en los niveles de ALT a más de 20 veces el límite superior del normal en mujeres sanas y en mujeres infectadas con VHC (ver "Contraindicaciones").

Otras interacciones

Potasio sérico: existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman los comprimidos recubiertos de **Yaz® Metafolin®** con hormonas de color rosa 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 clínicas ni estadísticamente significativas en las concentraciones de potasio sérico.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos sobre la drospirenona y el etinilestradiol 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

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADO

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

3098



esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes. Los datos preclínicos sobre el levomefolato cálcico no revelaron riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción.

Pacientes pediátricos

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

Uso durante el embarazo

Ver sección "Uso de AOC antes o durante el principio del embarazo".

Uso durante la lactancia

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.

Pacientes geriátricas

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. En las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

BAYER S.A.
RICARDO AGUIRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO AGUIRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

3098



REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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: náusea, dolor mamario, sangrado uterino inesperado y sangrado en el tracto genital no especificado. Ocurren en $\geq 3\%$ 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 y Yaz® Metafolin® como anticonceptivos orales y Yaz en el tratamiento del acné vulgar moderado en las mujeres que deciden usar la anticoncepción oral (n = 3565) 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-comercialización, y para las que la frecuencia no puede ser estimada, se exponen en "Desconocida".

Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional, Depresión/humor depresivo	Disminución o pérdida de la libido		
Trastornos del sistema nervioso	Migraña			
Trastornos vasculares			Eventos tromboembólicos arteriales y venosos*	
Trastornos gastrointestinales	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Eritema multiforme
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario, Sangrado uterino inesperado,			

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA CARRIZO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
	Sangrado del aparato genital sin más especificación			

Los eventos adversos en los ensayos clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA (versión 12.1). Los diferentes términos de MedDRA que representan el mismo fenómeno médico se han agrupado como eventos adversos únicos para evitar diluir o enmascarar el efecto verdadero.

* 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: embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/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".

Descripción de algunas reacciones adversas

Se exponen 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 AOCs (ver también las secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones"):

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 número de casos adicionales 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 nodoso.
- Mujeres con hipertrigliceridemia (aumento del riesgo de pancreatitis cuando se utiliza AOC).
- Hipertensión arterial.
- Aparición 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

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FERIZIO
APODERADA

BAYER U.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otoparesclerosis.

- En mujeres con angioedema hereditario los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.
- Trastornos 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, urticaria).

Interacciones

El sangrado intracíclico y / o fallas de los anticonceptivos pueden producirse por interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos,) con los anticonceptivos orales (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de **Yaz® Metafolin®**, comprimidos recubiertos de color rosa con hormonas. Según la experiencia general con AOCs, los síntomas que pueden presentarse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos con hormonas son: náusea, vómitos y hemorragia vaginal leve. Este último puede ocurrir incluso en niñas antes de la menarquía, en caso de tomar accidentalmente el medicamento. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

El levomefolato cálcico y sus metabolitos son idénticos a las formas de folato encontradas de forma natural en alimentos consumidos a diario sin daño aparente. Dosis de levomefolato cálcico de 17 mg/día (37 veces mayores que la dosis de levomefolato cálcico en **Yaz® Metafolin®**) fueron bien toleradas después de tratamiento prolongado de hasta 12 semanas.

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

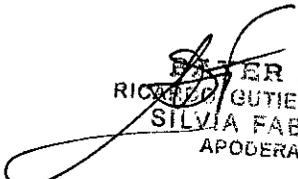
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666.

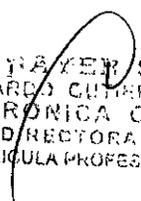
Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: Tel.: (0221) 451-5555.

Incompatibilidades

Ninguna.


YAZER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


YAZER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARÓ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 3119

3 0 9 0



se utilizan inductores enzimáticos con los AOC.

- aconsejar a las pacientes que están amamantando o que desean amamantar que los AOC pueden reducir la producción de leche materna. Esto es menos probable que ocurra si la lactancia está bien establecida.
- aconsejar a cualquier paciente que comienza con AOC posparto, y que todavía no ha tenido un período, que use un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado el comprimido color rosa claro durante 7 días consecutivos.
- aconsejar a las pacientes acerca de la posibilidad de producirse amenorrea. Descartar el embarazo en caso de amenorrea en dos o más ciclos consecutivos.

Elaborado por:

Bayer Weimar GmbH and Co. KGAG – Weimar – Alemania.

Acondicionado por: Bayer Pharma AG – Berlín – Alemania.

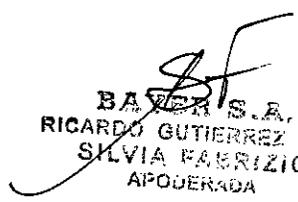
Importado y distribuido por BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina.

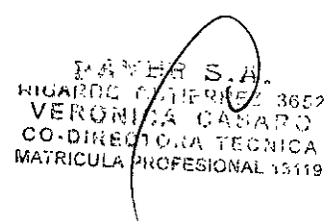
Director Técnico: José Luis Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.704

Versión: CCDS 09+10


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FAERIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15119

3098



Proyecto de Rótulo

Yaz® Metafolin®

Drospirenona – Etinilestradiol – Levomefolato cálcico

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto con hormonas de color rosa contiene:

Drospirenona	3,000 mg
Etinilestradiol (como clatrato de betadex)	0,020 mg
Levomefolato cálcico (equimolar a 0,400 mg de ácido fólico)	0,451 mg

Excipientes: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa 5 mPas, estearato de magnesio, hipromelosa 5 mPas, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de color naranja claro sin hormonas contiene:

Levomefolato cálcico (equimolar a 0,400 mg de ácido fólico)	0,451 mg
---	----------

Excipientes: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa 5 mPas, estearato de magnesio, hipromelosa 5 mPas, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Cada envase contiene: 24 comprimidos recubiertos de color rosa con hormonas y 4 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas.

Consérvese en lugar fresco y seco a una temperatura no mayor a 30 °C.

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

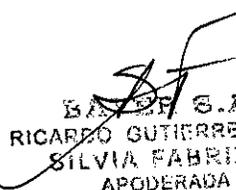
Conserve los comprimidos en el envase original.

Elaborado por:

Bayer Weimar GmbH and Co. KGAG – Weimar – Alemania.

Acondicionado por: Bayer Pharma AG – Berlín – Alemania.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CAJARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

3098



Importado y distribuido por BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: José Luis Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.704

Lote:

Vencimiento:


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

30918



Información para la paciente

Yaz® Metafolin®

Drospirenona – Etinilestradiol – Levomefolato cálcico

Venta bajo receta

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles incluso si sus signos o síntomas son los mismos que los suyos.

Si usted sufre de algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible no mencionado en este prospecto.

En este prospecto

1. ¿Qué es Yaz® Metafolin® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de tomar Yaz® Metafolin®?
3. ¿Cómo tomar Yaz® Metafolin®?
4. Posibles eventos secundarios.
5. ¿Cómo conservar Yaz® Metafolin®?
6. Contenido del envase e información adicional.

Yaz® Metafolin® 0.02 mg / 3 / 0.451 mg comprimidos recubiertos.

Los principios activos son etinilestradiol y drospirenona.

1. ¿QUÉ ES YAZ® METAFOLIN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

- Yaz® Metafolin® es una píldora anticonceptiva y se utiliza para evitar el embarazo y para el tratamiento del acné vulgar y la seborrea (piel y cabello graso) en mujeres que deseen anticoncepción oral.
- Yaz® Metafolin® se utiliza para mejorar el estado del folato en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Yaz® Metafolin® también se usa para el tratamiento de los síntomas del TDPM (trastorno disfórico premenstrual) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

- Cada uno de los 24 comprimidos de color rosa claro tiene una cantidad pequeña de las hormonas femeninas etinilestradiol y drospirenona y la vitamina levomefolato cálcico (que también está contenido en los 4 comprimidos de color naranja claro sin hormonas).
- Las píldoras anticonceptivas que contienen dos hormonas se llaman “píldoras combinadas” o “anticonceptivos orales combinados”.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE TOMAR YAZ® METAFOLIN®?

Observaciones generales

Antes de empezar a tomar Yaz® Metafolin®, su médico le hará algunas preguntas sobre su historia clínica personal y la de sus familiares más cercanos. El médico también le medirá la presión arterial y, dependiendo de su situación personal, puede también realizar algunas otras pruebas.

En este prospecto se describen varias situaciones en las que debe interrumpir el uso de Yaz® Metafolin® o en las que puede disminuir la eficacia de Yaz® Metafolin®. En tales situaciones no debe tener relaciones sexuales o bien debe tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales, por ejemplo, utilizar un preservativo u otro método de barrera. No use los métodos del ritmo o de la temperatura. Estos métodos pueden no ser seguros debido a que Yaz® Metafolin® altera los cambios mensuales de la temperatura corporal y del moco cervical.

Yaz® Metafolin®, como otros anticonceptivos hormonales, no protege contra la infección por el VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

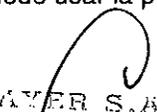
No tome Yaz® Metafolin®

No use la píldora combinada si presenta usted alguna de las situaciones mencionadas a continuación. Si usted tiene cualquiera de ellas, informe a su médico antes de empezar a usar Yaz® Metafolin®. Su médico le puede aconsejar que use un tipo diferente de píldora o un método de control de la natalidad totalmente diferente (incluido el no hormonal).

- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo de una pierna (trombosis), de los pulmones (embolismo pulmonar) o de otras partes del cuerpo.
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular (causado por un coágulo de sangre o una rotura de un vaso sanguíneo en el cerebro).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) una enfermedad que puede ser indicadora (i) de un futuro infarto de miocardio (por ejemplo, angina de pecho que ocasiona dolor torácico intenso que puede irradiarse al brazo izquierdo) o (ii) de un accidente cerebrovascular (por ejemplo, un accidente cerebrovascular leve sin efectos residuales, el llamado evento isquémico transitorio).
- Si usted tiene un alto riesgo de coágulos en la sangre venosa o arterial (ver “La píldora y los coágulos sanguíneos” y consulte a su médico, el que decidirá si puede usar la píldora).


 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

Yaz Metafolin – CCDS09+10


 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERÓNICA CABARO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13119

3100



- Si tiene (o ha tenido alguna vez) cierto tipo de migraña (con los llamados síntomas neurológicos focales como síntomas visuales, dificultad para hablar o debilidad o entumecimiento en cualquier parte del cuerpo).
- Si tiene diabetes mellitus con lesión de los vasos sanguíneos.
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) enfermedad hepática (cuyos síntomas pueden ser tinción amarillenta de la piel o comezón en todo el cuerpo) y su función hepática todavía no es normal.
- Si tiene enfermedad suprarrenal.
- Si está tomando algún medicamento antiviral que contenga ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos. Estos medicamentos antivirales se utilizan para tratar hepatitis C crónica (de largo plazo) (una enfermedad infecciosa que afecta el hígado, ocasionada por el virus de hepatitis C).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un cáncer que pueda crecer bajo la influencia de hormonas sexuales (por ejemplo, de las mamas o de los órganos genitales).
- Si tiene insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un tumor del hígado, benigno o maligno.
- Si tiene cualquier sangrado vaginal sin explicación.
- Si está embarazada o cree que puede estarlo.
- Si es alérgica (hipersensible) a etinilestradiol, a drospirenona, a levomefolato cálcico o a cualquier otro componente de Yaz® Metafolin®. Esto puede ocasionar, por ejemplo, picazón, erupción cutánea o hinchazón.

Si aparece por primera vez cualquiera de estas situaciones mientras está tomando la píldora, deje de tomarla inmediatamente y consulte a su médico. Mientras tanto, use medidas anticonceptivas no hormonales. Ver también "Observaciones generales".

Información adicional sobre poblaciones especiales

Uso en niñas

Yaz® Metafolin® no está destinado para uso en mujeres que aún no han tenido períodos menstruales.

Uso en mujeres de edad avanzada

Yaz® Metafolin® no está destinado para uso después de la menopausia.

Mujeres con insuficiencia hepática

No tome Yaz® Metafolin® si padece una enfermedad hepática. Ver también las secciones "No tome Yaz® Metafolin®" y "Advertencias y precauciones".

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVANO CASARO 210
APODERADO

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15110

3098



Mujeres con insuficiencia renal

No tome Yaz® Metafolin® si tiene mal funcionamiento renal o insuficiencia renal aguda. Ver también las secciones “No tome Yaz® Metafolin®” y “Advertencias y precauciones”.

Advertencias y precauciones

En algunas situaciones ha de tener especial cuidado cuando toma Yaz® Metafolin® o cualquier otra píldora anticonceptiva combinada y su médico puede tener que examinarla regularmente. Consulte a su médico antes de empezar a usar Yaz® Metafolin® si cualquiera de las condiciones siguientes le afecta o si cualquiera de ellas aparece o empeora mientras esté tomando Yaz® Metafolin®:

- Si usted fuma.
- Si tiene diabetes.
- Si tiene exceso de peso.
- Si tiene la presión arterial alta.
- Si tiene alteración valvular cardíaca o determinada alteración del ritmo cardíaco.
- Si tiene una inflamación en las venas (flebitis superficial).
- Si tiene venas varicosas.
- Si algún familiar directo ha tenido un coágulo de sangre (trombosis en una pierna, en el pulmón “embolismo pulmonar” o en otra parte), un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular a una edad temprana.
- Si padece migraña.
- Si padece epilepsia (ver “Otros medicamentos y Yaz® Metafolin®”).
- Si presenta un aumento del nivel de potasio en sangre (por ejemplo, producido por problemas renales) y además toma diuréticos que pueden aumentar el potasio en sangre (pregunte a su médico si tiene dudas).
- Si usted o algún familiar directo tiene o ha tenido concentraciones sanguíneas altas de colesterol o triglicéridos (sustancias grasas).
- Si un familiar directo tiene o ha tenido alguna vez cáncer de mama.
- Si tiene una enfermedad hepática o de la vesícula biliar.
- Si tiene enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria crónica).
- Si tiene lupus eritematoso sistémico (o LES, una enfermedad del sistema inmunológico).
- Si tiene síndrome urémico hemolítico (o “SUH”, un trastorno de la coagulación sanguínea que ocasiona insuficiencia renal).
- Si tiene anemia de células falciformes.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FARRIZO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARÓ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119



2018

- Si tiene un trastorno que se presentó por primera vez o empeoró durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales (por ejemplo, pérdida de audición, una enfermedad metabólica llamada porfiria, una enfermedad de la piel llamada herpes gravídico o una enfermedad neurológica llamada corea de Sydenham).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) parches de pigmentación pardo-amarillenta llamados especialmente en la cara (cloasma). Si éste fuera el caso, evitar la exposición directa a la luz solar o a la radiación ultravioleta.
- Si tiene deficiencia de vitamina B12 (por ejemplo debida a una dieta baja en B12 como una dieta vegetariana estricta, por un antecedente de cirugía gastrointestinal o determinados tipos de gastritis) informe a su médico que usted usa Yaz® Metafolin® pues los folatos pueden enmascarar la deficiencia de vitamina B12.
- Si tiene angioedema hereditario. Consulte a su médico inmediatamente si tiene síntomas de angioedema como hinchazón en la cara, lengua o garganta y/o dificultad para deglutir o urticaria junto con dificultad respiratoria. Los productos que contienen estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema.

Si alguna de las condiciones anteriores se presenta por primera vez, reaparece o empeora mientras está usando la píldora, consulte a su médico.

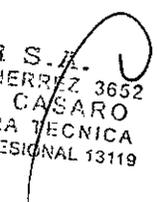
La píldora y los coágulos sanguíneos

La trombosis es la formación de un coágulo de sangre que puede ocluir un vaso sanguíneo. La trombosis se presenta a veces en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda). El tromboembolismo venoso (TEV) puede aparecer si está tomando o no la píldora. También puede presentarse si usted queda embarazada. Si un coágulo de sangre se desprende de la vena donde se ha formado, puede alcanzar y ocluir las arterias de los pulmones, causando el llamado “embolismo pulmonar”. Los coágulos sanguíneos también pueden presentarse muy raramente en los vasos sanguíneos del corazón (causando un infarto de miocardio). Los coágulos sanguíneos o una rotura de un vaso sanguíneo en el cerebro pueden causar un accidente cerebrovascular.

Estudios a largo plazo han sugerido que puede haber una relación entre el uso de la píldora (también llamada “píldora combinada” o “anticonceptivo oral combinado”, pues combina dos hormonas femeninas diferentes, los llamados estrógenos y progestágenos) y un aumento del riesgo de coágulos sanguíneos arteriales y venosos, embolismo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La incidencia de estos eventos es rara.

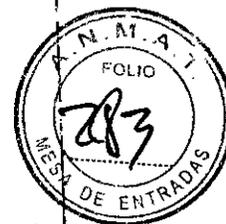
El riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar a tomar la píldora combinada o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) la misma píldora combinada u otra diferente. Los datos de un


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
KPODEFACA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

M

5098



amplio estudio sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo depende de su riesgo natural de TEV y del tipo de anticonceptivo hormonal combinado que esté tomando. El riesgo de presentar un coágulo de sangre en la pierna o en el pulmón (TVP o EP) con Yaz Metafolin es pequeño.

- De cada 10.000 mujeres que no usan un anticonceptivo hormonal combinado y que no están embarazadas, unas 2 presentarán un coágulo de sangre en un año.
- De cada 10.000 mujeres que usan un anticonceptivo hormonal combinado que contiene levonorgestrel, noretisterona o norgestimato, unas 5-7 presentarán un coágulo de sangre en un año.
- De cada 10.000 mujeres que usan un anticonceptivo hormonal combinado que contiene gestodeno, como Yaz Metafolin, entre unas 9 y 12 mujeres presentarán un coágulo de sangre en un año.

	Riesgo de presentar un coágulo de sangre en un año
Mujeres que no utilizan un comprimido/parche/anillo hormonal combinado y que no están embarazadas	Unas 2 de cada 10.000 mujeres
Mujeres que utilizan un comprimido anticonceptivo hormonal combinado que contiene levonorgestrel, noretisterona o norgestimato	Unas 5-7 de cada 10.000 mujeres
Mujeres que utilizan Yaz Metafolin	Unas 9-12 de cada 10.000 mujeres

Las mujeres que utilizan píldoras anticonceptivas con DRSP (como Yaz® Metafolin®) pueden que tengan asociado un riesgo mayor de formación de coágulos. Algunos estudios reportaron que el riesgo de coágulos de sangre fue mayor en las mujeres que utilizaban píldoras anticonceptivas que contienen DRSP que para las mujeres que utilizaban píldoras anticonceptivas que no contienen DRSP.

Para poner el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en perspectiva: si 10.000 mujeres que no están embarazadas y no utilizan las píldoras anticonceptivas son seguidas por un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un coágulo de sangre. La siguiente figura muestra las probabilidades de desarrollar un coágulo de sangre serio para las mujeres que no están embarazadas y no utilizan las píldoras anticonceptivas, las mujeres que utilizan las píldoras anticonceptivas, las mujeres embarazadas y las mujeres en las primeras 12 semanas después de tener un bebé.

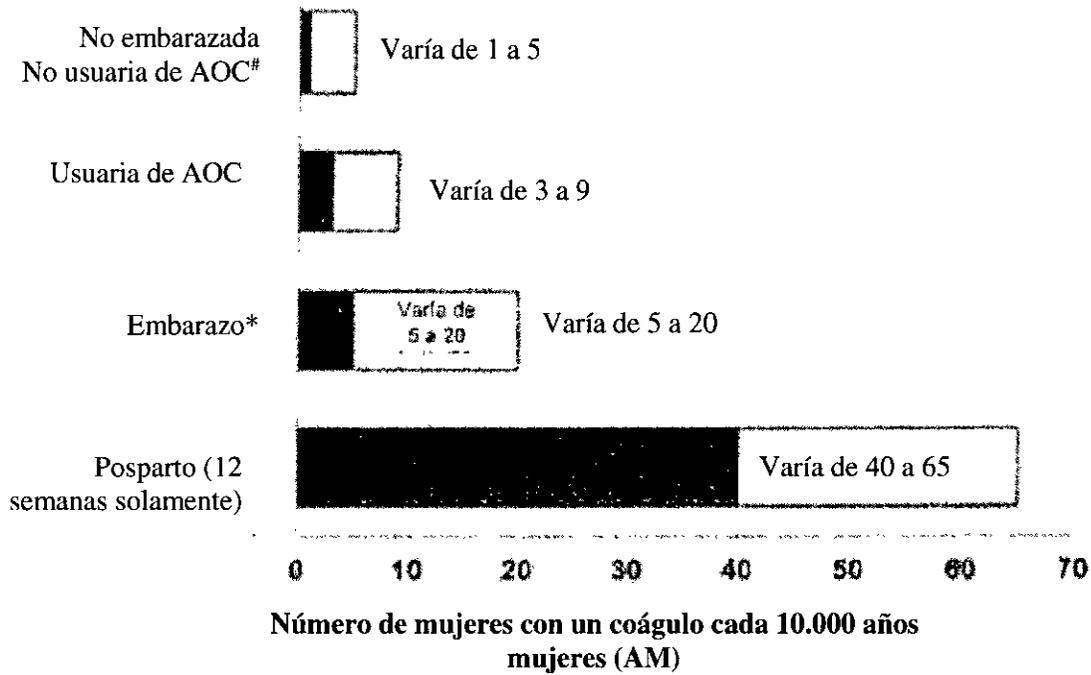
Probabilidad de desarrollar un Coágulo de Sangre Serio


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119



3098



AOC: anticonceptivos orales combinados.

* Datos de embarazo basados sobre la duración real del embarazo en los estudios de referencia. En base a una suposición modelo de que la duración del embarazo es nueve meses, las tasas de 7 a 27 por 10.000 años-mujeres.

Muy raras veces los eventos tromboembólicos venosos o arteriales pueden causar discapacidades permanentes severas, que pueden poner en riesgo la vida o incluso pueden ser fatales.

El tromboembolismo venoso, que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, puede presentarse durante el uso de todas las píldoras combinadas.

En casos extremadamente raros se pueden formar coágulos sanguíneos en otras partes del cuerpo, incluyendo el hígado, intestino, riñón, cerebro u ojo.

Algunas mujeres que toman comprimidos anticonceptivos pueden tener: hipertensión arterial, problemas de la vesícula biliar, tumores hepáticos infrecuentes tanto malignos como benignos. Todos estos eventos son poco comunes en las mujeres sanas.

Consulte a su médico inmediatamente si tiene:

- Dolor persistente de las piernas.
- Falta de aliento repentina.
- Ceguera repentina, parcial o completa.
- Dolor intenso de pecho.

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FARRIZIO
 APODERADA

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERONICA CASARO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13149

3098



- Dolor de cabeza repentino severo a diferencia de sus dolores de cabeza habituales.
- Debilidad o adormecimiento de un brazo o una pierna o dificultad para hablar.
- Coloración amarillenta de la piel o los ojos.

Inmediatamente después del parto, las mujeres tienen un riesgo aumentado de coágulos sanguíneos, de modo que debe preguntarle a su médico cuándo puede empezar a tomar una píldora combinada después del parto.

Su médico revisará, por ejemplo, si usted tiene mayor riesgo de presentar trombosis debido a una combinación de factores de riesgo o tal vez un factor de riesgo muy fuerte. En el caso de una combinación de factores el riesgo puede ser mayor que simplemente añadir dos factores de riesgo individuales. Si el riesgo es demasiado alto, su médico no le prescribirá la píldora (ver también "No tome Yaz® Metafolin®").

La píldora y el cáncer

Se ha diagnosticado **cáncer de mama** con una frecuencia ligeramente mayor en mujeres que usan píldoras combinadas, pero no se sabe si esto es causado por el mismo tratamiento. Por ejemplo, podría ser que se detectan más tumores en las mujeres que usan píldoras combinadas ya que son examinadas más frecuentemente por su médico. El riesgo de tumores de mama disminuye gradualmente después de interrumpir el anticonceptivo hormonal combinado. Es importante realizarse regularmente un autoexamen de las mamas y debe contactar con su médico si nota cualquier nódulo.

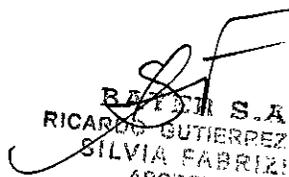
En casos raros se han reportado **tumores hepáticos benignos** y, aún más raramente, **tumores hepáticos malignos** en usuarias de píldoras anticonceptivas. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragia interna potencialmente mortal. Contacte con su médico si tiene dolor abdominal inusualmente intenso.

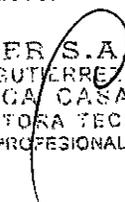
El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Algunos estudios sugieren que el uso de la píldora a largo plazo aumenta el riesgo de las mujeres de padecer **cáncer del cuello uterino**. Sin embargo, no está claro hasta qué punto el comportamiento sexual u otros factores como el virus del papiloma humano aumentan este riesgo.

Los tumores antes mencionados pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

Sangrado entre periodos

Con todas las píldoras, durante los primeros meses, puede tener sangrado vaginal irregular (manchado o sangrado intracíclico) entre sus periodos. Puede que tenga que usar protección sanitaria, pero continúe tomando los comprimidos de manera regular. El sangrado vaginal irregular normalmente cesa una vez que su cuerpo se ha adaptado a la píldora (normalmente después de unos 3 ciclos tomando comprimidos). Consulte a su médico si el sangrado continúa, es más intenso o empieza de nuevo.


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

M



¿Qué hacer si no hay sangrado?

Si ha tomado todos los comprimidos correctamente, no ha tenido vómito o diarrea intensa y no ha tomado otros medicamentos, es muy poco probable que esté embarazada. Continúe tomando Yaz® Metafolin® como siempre.

Si no ha tomado los comprimidos correctamente o si ha tomado los comprimidos correctamente pero no ha tenido el sangrado esperado dos veces seguidas, puede estar embarazada. Contacte inmediatamente con su médico. No empiece el siguiente envase hasta estar segura de no estar embarazada. Mientras tanto, use medidas anticonceptivas no hormonales. Ver también "Observaciones generales".

Otros medicamentos y Yaz® Metafolin®

Comuníquese siempre a su médico los medicamentos o productos de plantas medicinales que está usando. Existen algunos medicamentos que no debe tomar con Yaz Plus – ver "No tome Yaz® Metafolin®". Informe también a cualquier otro médico o dentista que le prescriba otro medicamento (o al farmacéutico del que obtiene el medicamento) que usted toma Yaz® Metafolin®. Ellos pueden indicarle si tiene que tomar precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, preservativos) y, si es así, durante cuánto tiempo o si se tiene que cambiar el uso de otro medicamento que usted necesita.

Algunos medicamentos:

- Pueden tener una influencia sobre los niveles sanguíneos de Yaz® Metafolin®.
- Pueden hacer que Yaz® Metafolin® sea menos eficaz para evitar el embarazo.
- Pueden causar sangrado inesperado.

Éstos incluyen:

- medicamentos usados para el tratamiento de:
 - epilepsia (por ejemplo, primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato).
 - Tuberculosis (por ejemplo, rifampicina).
 - Infecciones por VIH y el Virus de la Hepatitis C (por ejemplo los denominados inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa).
 - Infecciones micóticas (griseofulvina, antimicóticos azoles, por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol, ketoconazol).
 - Infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, por ejemplo, claritromicina, eritromicina)
 - Ciertas enfermedades cardíacas, presión arterial alta (bloqueadores de los canales de calcio, por ejemplo, verapamilo, diltiazem).

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

3099



- Artritis, artrosis (etoricoxib).
- La planta medicinal hierba de San Juan.
- El jugo de pomelo.

La eficacia de levomefolato cálcico en Yaz® Metafolin® **puede ser disminuida** por:

- o medicamentos que contienen metotrexato, trimetoprima, sulfasalazina, triamtereno, colestiramina o por antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona o ácido valproico.

Yaz® Metafolin® puede **interferir con la actividad** de otros medicamentos, por ejemplo:

- ciclosporina
- lamotrigina
- melatonina
- midazolam
- teofilina
- tizanidina

En teoría sus niveles de potasio pueden aumentar si está tomando Yaz® Metafolin® con otros fármacos que también pueden aumentar los niveles de potasio. Tales fármacos incluyen ciertos medicamentos para la presión arterial o algunos comprimidos diuréticos como los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los antagonistas de la aldosterona. No obstante, en estudios en mujeres que tomaban drospirenona (combinada con estradiol) junto con un inhibidor de la ECA (un medicamento para la presión arterial) o indometacina (analgésico antiinflamatorio), no pudieron observarse diferencias significativas en los niveles sanguíneos de potasio.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado hace poco cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos de venta libre.

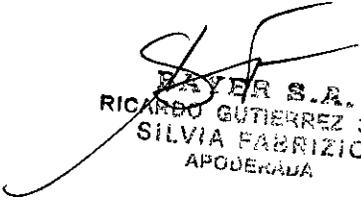
Pruebas de laboratorio

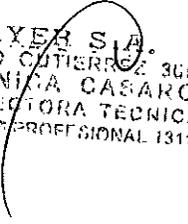
Si se le va a hacer un análisis de sangre u otras pruebas de laboratorio, comunique a su médico o al personal de laboratorio que está tomando la píldora, pues los anticonceptivos orales pueden afectar los resultados de algunas pruebas.

Tomar Yaz® Metafolin® con alimentos y bebidas

Puede tomar Yaz® Metafolin® con o sin alimentos, si es necesario, con una pequeña cantidad de agua.

Embarazo


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119



No tome Yaz® Metafolin® si está embarazada o piensa que puede estarlo. Si queda embarazada mientras está tomando Yaz® Metafolin®, deje de tomarlo inmediatamente y contacte con su médico. Si quiere quedar embarazada, puede dejar de tomar Yaz® Metafolin® en cualquier momento (ver también "si deja de tomar Yaz® Metafolin®"). Si deja de tomar Yaz® Metafolin® para quedar embarazada, debe considerar la continuación de la toma de suplementos de folatos.

Lactancia

En general, no se recomienda el uso de Yaz® Metafolin® durante la lactancia. Si quiere tomar la píldora mientras está en período de lactancia, debe consultar a su médico.

Conducción y uso de maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Yaz® Metafolin® contiene

Cada comprimido de color rosa de este medicamento contiene 45 mg de lactosa por comprimido. Cada comprimido de color naranja claro contiene 48 mg. Si usted es intolerante a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar Yaz® Metafolin®.

3. ¿CÓMO TOMAR YAZ® METAFOLIN®?

El envase de Yaz® Metafolin® contiene 28 comprimidos. Tome el comprimido aproximadamente a la misma hora todos los días, con un poco de líquido si es necesario. Siga la dirección de las flechas hasta haber tomado los 28 comprimidos. (Instrucciones detalladas sobre la preparación del blíster se encuentran en la sección "¿Cómo preparar el envase blíster de Yaz® Metafolin®"). Un periodo normalmente comenzará el día 2-3 después del último comprimido de Yaz® Metafolin® de color rosa que contiene hormonas (es decir, mientras esté tomando los últimos 4 comprimidos de color naranja claro sin hormonas). No deje interrupción entre envases, es decir, empiece a tomar su próximo envase el día después de haber terminado su envase actual, incluso si su periodo continúa. Esto significa que siempre comenzará nuevos envases el mismo día de la semana y también que tendrá el sangrado por privación aproximadamente los mismos días, todos los meses.

Los anticonceptivos orales combinados, si se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% al año. La tasa de falla puede aumentar si las píldoras se olvidan o se toman incorrectamente.

¿Cuándo puede comenzar con el primer envase?

- Si no ha utilizado un anticonceptivo hormonal durante el mes anterior.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA BRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARU
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 10110

Comience a tomar Yaz® Metafolin® el primer día del ciclo (es decir, el primer día de su menstruación). A continuación continúe los días en orden. Yaz® Metafolin® actuará inmediatamente, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional. También puede comenzar los días 2-5 de su ciclo, pero en ese caso asegúrese de usar también un método anticonceptivo adicional (método de barrera) durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos en el primer ciclo.

- *Antes ha usado anticonceptivos combinados, ya sea otra píldora anticonceptiva hormonal combinada o un anillo vaginal o un parche.*

Puede empezar a tomar Yaz® Metafolin® el día siguiente de haber tomado el último comprimido del envase de su píldora actual (esto significa que no hay ninguna pausa sin toma de comprimidos). Si el envase de la píldora que ha estado tomando hasta ahora también contiene comprimidos sin hormonas, puede empezar a tomar Yaz® Metafolin® el día después de tomar el último comprimido que contiene hormonas (si no está segura de cuál es, consulte a su médico o farmacéutico). También puede comenzar más tarde, pero nunca más tarde del día siguiente a la pausa sin toma de comprimidos de su píldora actual (o el día después del último comprimido sin hormonas de su píldora actual). En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, comience a usar Yaz® Metafolin® de preferencia el día del retiro del último anillo o parche del envase de un ciclo pero no después de la fecha en que se hubiera realizado su siguiente aplicación. Si sigue estas instrucciones, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

- *Antes ha usado un método con sólo progestágeno (píldora con sólo progestágeno, inyección, implante o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno).*

Puede cambiar en cualquier día de la píldora con sólo progestágeno (de un implante o el SIU el día que éstos se retiren, de un inyectable cuando hubiera correspondido la siguiente inyección), pero en todos estos casos debe usar medidas protectoras adicionales (por ejemplo un preservativo) durante los primeros 7 días de toma de Yaz® Metafolin®.

- *Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre*

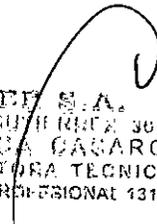
Puede comenzar inmediatamente. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

- *Después de un parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre.*

Si está amamantando vea "Lactancia".

Comience a tomar la píldora el 21° al 28° día después del parto. Si lo hace más tarde, debe utilizar adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un


BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA


BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERÓNICA CASARO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13119

3098



embarazo antes del inicio real del uso del AOC, o bien debe esperar a tener su primer período menstrual.

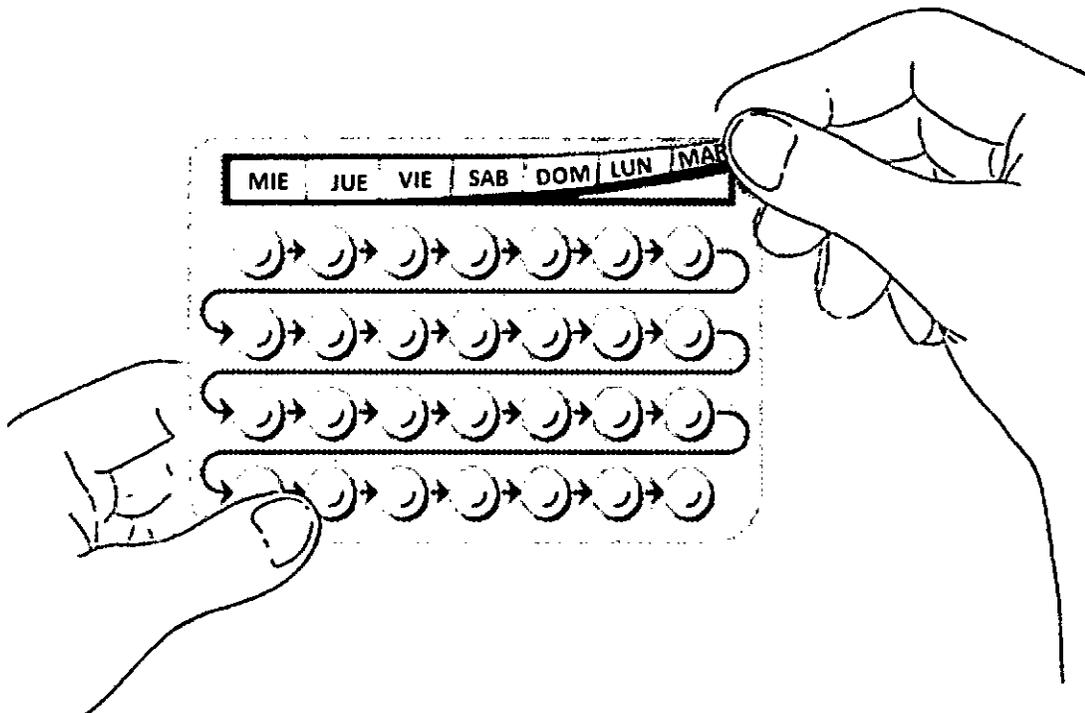
Consulte a su médico qué hacer si no está segura sobre cuándo comenzar.

¿Cómo preparar el envase blíster de Yaz® Metafolin® ?

El envase de Yaz® Metafolin® tiene 1 envase recordatorio, el cual contiene 24 comprimidos de color rosa que contienen hormonas y 4 comprimidos de color naranja claro sin hormonas (en la última fila). Además del envase recordatorio, el estuche contiene 1 etiqueta autoadhesiva. La cual tiene 7 tiras autoadhesivas con los días de la semana. Elija la tira que empieza con el día en que usted inicia la toma de los comprimidos. Por ejemplo, si usted comienza los comprimidos un miércoles, utilice la tira que empieza con "MIE".

Pegue la tira a lo largo de la parte superior del envase recordatorio en la cara transparente, en donde se ven los comprimidos, de forma que el primer día quede sobre el comprimido señalado por la flecha que dice "Inicio".

Ahora puede ver en qué día tiene que tomar cada comprimido.



Si toma más Yaz® Metafolin® del que debiera

No hay informes sobre efectos nocivos graves por tomar muchos comprimidos de Yaz® Metafolin®.

Si toma varios comprimidos que contienen hormonas de una vez, puede tener náusea o vómito o puede tener sangrado vaginal. Incluso las niñas que aún no han comenzado la menstruación pueden

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 12119

3098



experimentar dicho sangrado.

Si ha tomado muchos comprimidos de Yaz® Metafolin® o descubre que un/a niño/a ha tomado algunos, consulte a su médico o farmacéutico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666.

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: Tel.: (0221) 451-5555

Si olvidó tomar Yaz® Metafolin®

Dependiendo del día del ciclo en el que se olvidó un comprimido, puede tener que tomar precauciones anticonceptivas adicionales, por ejemplo un método de barrera como un preservativo. Tome los comprimidos conforme a los principios siguientes. Ver también el "diagrama de píldoras olvidadas" para más detalles. En caso de duda, contacte a su médico.

- Si olvidó tomar cualquiera de los 4 comprimidos de color naranja claro sin hormonas (los últimos 4 comprimidos en el blíster), usted tendrá todavía protección anticonceptiva, pues no contienen hormonas. No obstante, para asegurarse que no cambia el ritmo de tomar la píldora, lo que es importante para la eficacia anticonceptiva de su píldora, debe continuar con su próximo comprimido a la hora habitual y desechar el(los) comprimido(s) olvidado(s) de color naranja claro sin hormonas para evitar cualquier confusión. Si olvidó el último comprimido de color naranja claro sin hormonas de su envase actual, es importante que tome de todas formas el primer comprimido del envase siguiente el día correcto.

Los siguientes consejos se refieren a los comprimidos de color rosa (los que contienen hormonas) (comprimidos 1-24 de su blíster):

- Si han transcurrido menos de 24 horas de retraso en la toma de un comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. Tome el comprimido tan pronto como se acuerde y continúe tomando los comprimidos de nuevo a la hora habitual.
- Si han transcurrido más de 24 horas de retraso en la toma de cualquiera de los comprimidos de color rosa, la protección anticonceptiva puede reducirse. Cuantos más comprimidos de color rosa haya olvidado, tanto mayor es el riesgo de que se reduzca la protección anticonceptiva. Hay un riesgo especialmente alto de quedar embarazada si olvida comprimidos al comienzo del envase o al final (el último de los 24 comprimidos de color rosa). Por lo tanto, debe seguir las reglas que se exponen a continuación (ver también el diagrama siguiente).
- Más de un comprimido olvidado en un envase

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA SERRIZO
MENDOZA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASABO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

5 0 9 10



Contacte con su médico.

No tome más de 2 comprimidos un día determinado para compensar las píldoras olvidadas.

Si ha olvidado comprimidos en un envase y no tiene el sangrado esperado que debe empezar al final del blíster (mientras está tomando los últimos 4 comprimidos de color naranja claro sin hormonas), puede estar embarazada. Consulte a su médico antes de empezar el envase siguiente.

1 comprimido olvidado durante los días 1-7

Si ha olvidado comenzar un nuevo envase o si ha olvidado uno o más comprimidos durante los primeros 7 días del envase, hay un riesgo de que ya esté embarazada (si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días antes de olvidar el comprimido). En este caso, consulte a su médico antes de empezar el envase siguiente. Ver también el "diagrama de píldoras olvidadas" para más detalles.

Si no ha tenido relaciones sexuales en los 7 días antes del olvido, tome el comprimido olvidado de color rosa tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez) y tome los comprimidos siguientes a la hora habitual. Tome precauciones anticonceptivas adicionales (método de barrera) durante los próximos 7 días.

1 comprimido olvidado durante los días 8-14

Tome el comprimido olvidado de color rosa tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez) y tome los comprimidos siguientes a la hora habitual. Se mantiene la seguridad de la píldora. 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.

1 comprimido olvidado durante los días 15-24

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. Tome el comprimido olvidado de color rosa tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez) y tome los comprimidos siguientes de color rosa a la hora habitual (a menos que no hayan comprimidos de color rosa en el envase actual). Deseche su envase actual tan pronto como se hayan terminado los comprimidos de color rosa (no tome los 4 comprimidos restantes de color

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA CASARO 210
PROBADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119



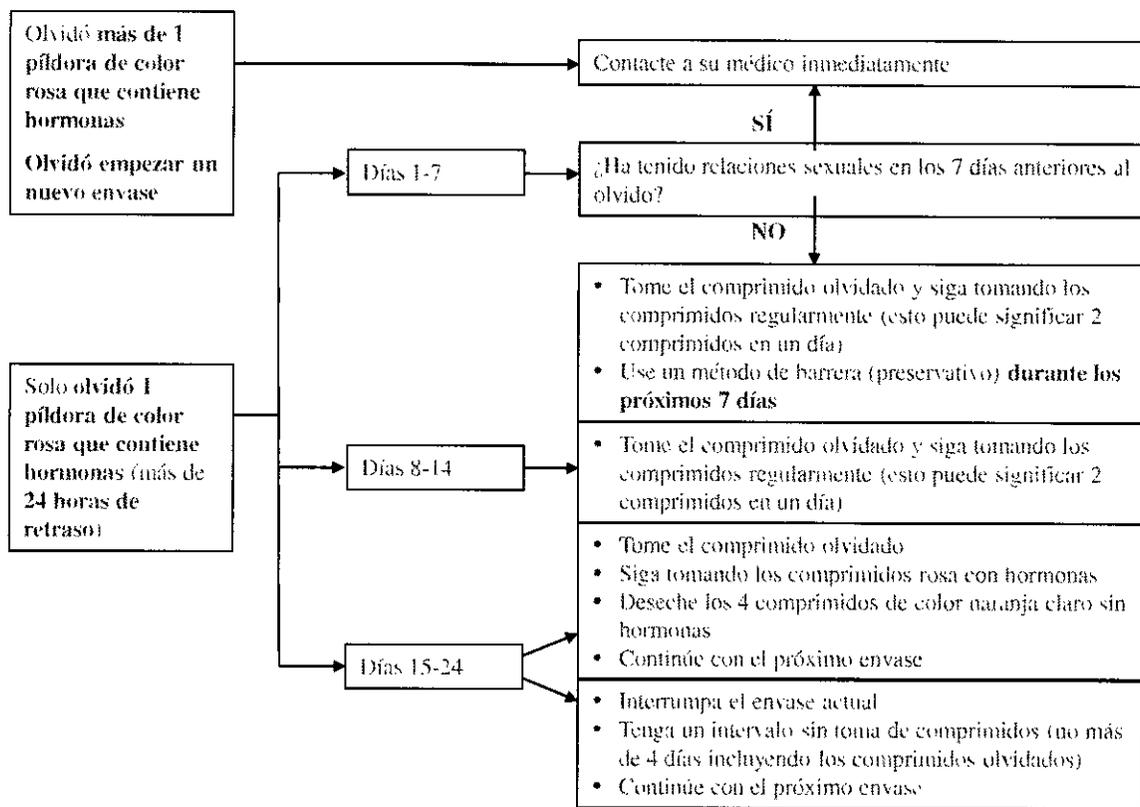
naranja claro sin hormonas) y empiece el envase siguiente de modo que no haya interrupción entre envases. Puede no tener sangrado por privación hasta que haya terminado los comprimidos de color rosa del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intracíclico mientras toma los comprimidos.

o

- 2. Deje de tomar los comprimidos del envase actual, esté un período de 4 días o menos sin tomar comprimidos (cuente también el día en que olvidó tomar el comprimido) y continúe con el próximo envase.

Si olvidó comprimidos y posteriormente no tiene sangrado por privación en la fase de comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Diagrama de comprimidos olvidados



¿Qué hacer si tiene vómito o diarrea intensa?

Si tiene vómito o diarrea intensa después de tomar cualquiera de los comprimidos de color rosa, los principios activos de ese comprimido pueden no haberse absorbido completamente. Si vomita en las 3 a

M

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERONICA CASARO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRIMONIO REGISTRADO 13119

3098



4 horas siguientes a la toma del comprimido, esto es como olvidar un comprimido. Por tanto, siga los consejos en "Si olvidó tomar Yaz® Metafolin®". Si tiene diarrea intensa, consulte a su médico. Los vómitos o la diarrea, mientras está tomando los 4 comprimidos de color naranja claro sin hormonas al final del blíster, no influyen en la eficacia anticonceptiva.

Si deja de tomar Yaz® Metafolin®

Puede dejar de tomar Yaz® Metafolin® en cualquier momento. Si no quiere quedar embarazada, consulte a su médico sobre otros métodos fiables de control de la natalidad. Si quiere quedar embarazada, deje de tomar Yaz® Metafolin® y espere un periodo menstrual antes de intentarlo. Podrá calcular más fácilmente la fecha prevista del parto. Si deja de tomar Yaz® Metafolin® para quedar embarazada, debe considerar la continuación de la toma de suplementos de folatos.

Si quiere retrasar un periodo

Puede retrasar su periodo si empieza con el próximo envase de Yaz® Metafolin® inmediatamente después de terminar los comprimidos de color rosa de su blíster actual (no tome los 4 comprimidos de color naranja claro sin hormonas al final del blíster). Puede continuar con el segundo envase tanto tiempo como lo desee, por ejemplo, hasta que este envase esté vacío, para tener una menstruación aprox. 3 semanas después de lo habitual. Si desea que la menstruación empiece antes, simplemente deje de tomar los comprimidos de color rosa del segundo envase, deseche el envase y tenga un intervalo sin toma de comprimidos de un máximo de 4 días y luego empiece un nuevo envase. En este caso, debiera tener la menstruación aproximadamente 2-3 días después de tomar el último comprimido de color rosa del segundo envase. Durante el uso del segundo envase puede tener algún sangrado intracíclico o manchado los días de toma de comprimidos.

Si quiere cambiar el día de comienzo de su menstruación

Si toma los comprimidos como se ha indicado, tendrá la menstruación aproximadamente el mismo día cada 4 semanas. Si desea cambiarlo, no termine los comprimidos de color naranja claro sin hormonas al final del blíster antes de empezar el envase siguiente. Por ejemplo, si su menstruación normalmente comienza un viernes y en el futuro quiere que comience un martes (3 días antes), deberá comenzar ahora su próximo envase 3 días antes de la fecha habitual, deseche los últimos 3 comprimidos de color naranja claro sin hormonas al final del envase anterior y luego continúe con el envase siguiente sin hacer ninguna pausa entre los envases. Cuantos menos comprimidos (de color naranja claro sin hormonas) tome, mayor es la probabilidad de no tener hemorragia. Puede tener algún sangrado intracíclico o manchado durante el uso del próximo envase.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
ABOGADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

30913



4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, Yaz® Metafolin® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Si alguno de los siguientes efectos adversos se vuelve serio o si nota cualquier efecto adverso que no está incluido en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Efectos secundarios serios

Ver también la sección "Advertencias y precauciones", "La píldora y los coágulos sanguíneos" y "La píldora y el cáncer" para efectos adversos asociados al uso de la píldora, incluyendo las reacciones serias, y la sección "No tome Yaz® Metafolin®". Por favor, lea estas secciones cuidadosamente y consulte a su médico de inmediato cuando sea necesario.

Los siguientes eventos adversos se reportaron en estudios con Yaz como anticonceptivo oral y para el tratamiento del acné moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral o con Yaz® Metafolin® y en un estudio con Yaz para el tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 usuarias):

- labilidad emocional (cambios de humor), depresión/humor depresivo;
- migraña;
- náusea;
- Dolor mamario, sangrado uterino inesperado (sangrado entre periodos), sangrado del aparato genital (sangrado vaginal) sin más especificación.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 usuarias):

- disminución y pérdida de la libido (reducción o pérdida del impulso sexual).

Efectos adversos raros (pueden afectar a 1 de cada 1,000 usuarias):

- eventos tromboembólicos arteriales y venosos*.

* Frecuencia estimada de estudios epidemiológicos que incluyen un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia se encontraba en el límite con Muy raras.

Los eventos tromboembólicos arteriales y venosos incluyen lo siguiente:

Cualquier oclusión o coágulo en una vena profunda periférica, coágulos que se desplazan a través del sistema sanguíneo venoso (por ejemplo, al pulmón conocido como embolia pulmonar o como infarto pulmonar), infarto de miocardio causado por coágulos de sangre, accidente cerebrovascular causado por bloqueo del aporte de sangre al o en el cerebro.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYEL S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICIA PROFESIONAL 13119

309



Efectos adversos que se han reportado con el uso de la píldora, sin conocer su frecuencia precisa: eritema multiforme (una condición cutánea caracterizada por manchas rojas que pican o placas cutáneas inflamadas).

Descripción de los eventos adversos seleccionados

Los eventos adversos con muy baja frecuencia o con retraso del inicio de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de anticonceptivos orales combinados se exponen a continuación (ver también las secciones "No tome Yaz® Metafolin®", "Advertencias y precauciones"):

Tumores

- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama está aumentada de forma muy ligera entre usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número de casos adicionales es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. No se sabe si hay una relación directa con las usuarias de anticonceptivos orales combinados.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

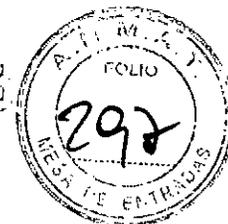
Otras condiciones

- Eritema nodular (una condición de la piel caracterizada por nódulos rojos dolorosos).
- Mujeres con hipertrigliceridemia (aumento de las grasas de la sangre que da lugar a un aumento del riesgo de pancreatitis cuando se usan anticonceptivos orales combinados).
- Presión arterial alta.
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con los anticonceptivos orales combinados no resulta concluyente: ictericia y/o picazón relacionados con colestasis (bloqueo del flujo biliar); formación de cálculos biliares; una condición metabólica llamada porfiria; lupus eritematoso sistémico (una enfermedad crónica autoinmune); síndrome urémico hemolítico (una enfermedad de la coagulación de la sangre); una condición neurológica llamada corea de Sydenham; herpes gravídico (un tipo de condición cutánea que ocurre durante el embarazo); pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.
- En las mujeres con angioedema hereditario (caracterizado por inflamación repentina de por ejemplo los ojos, la boca, garganta, etc.) los estrógenos externos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema.
- Función hepática alterada.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

M
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASERO
CO-PIELECTORA TECNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

3090



- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción, urticaria).

Interacciones

Sangrado inesperado y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacciones de otros fármacos con los anticonceptivos orales (por ejemplo, la planta medicinal hierba de San Juan, o fármacos para la epilepsia, tuberculosis, infecciones por el VIH y otras infecciones). Ver la sección "Otros medicamentos y Yaz® Metafolin®".

Más sobre la píldora

La píldora combinada también puede tener beneficios para la salud no relacionados con la anticoncepción. Su menstruación puede ser más escasa y durar menos. En consecuencia, el riesgo de anemia puede ser menor. Los dolores menstruales pueden ser menos intensos o pueden desaparecer completamente.

Además, se ha comunicado que algunos trastornos serios ocurren menos frecuentemente en las usuarias de las píldoras que contienen 50 microgramos de etinilestradiol ("píldoras de altas dosis"). Éstos son enfermedad benigna de las mamas, quistes ováricos, infecciones pélvicas (enfermedad inflamatoria pélvica o EIP), embarazo ectópico (embarazo en el que el embrión se implanta fuera del útero) así como cáncer de endometrio (recubrimiento interno del útero) y de ovarios. Esto también podría ser el caso de las píldoras de bajas dosis, pero hasta el momento sólo se ha confirmado para el cáncer de endometrio y de ovarios.

Una de las hormonas de Yaz® Metafolin®, la drospirenona, tiene propiedades especiales que producen efectos benéficos además del efecto anticonceptivo. La drospirenona puede prevenir los síntomas relacionados con la retención de líquidos causados por hormonas -como son la ganancia de peso, la hinchazón o inflamación- tanto de los anticonceptivos orales como en algunas etapas del ciclo menstrual. La drospirenona también tiene actividad antiandrogénica, lo que puede ayudar a reducir el acné (granos) y mejorar la piel y el cabello graso. Estas propiedades especiales hacen que la drospirenona sea similar a la progesterona natural producida por su organismo.

En un amplio estudio, el esquema específico de toma de la píldora de Yaz con 24 comprimidos con hormonas presentó una eficacia anticonceptiva muy alta, en comparación con 21 comprimidos en anticonceptivos orales combinados convencionales.

El levomefolato cálcico contenido en Yaz® Metafolin® es una vitamina que es equivalente a la forma natural de folatos y es la forma de folato predominante en los alimentos, mientras que el ácido fólico, contenido en algunas preparaciones vitamínicas convencionales, no se encuentra de forma natural.

La deficiencia de folato está correlacionada con determinadas alteraciones congénitas en el recién nacido, en las que no cierra completamente el tubo espinal, aunque pueden haber otras causas de tales alteraciones congénitas y el uso de Yaz® Metafolin® no puede excluir su aparición. La prevención de la

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
SILVIA FERRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13110



deficiencia de folato se recomienda incluso antes del embarazo para conseguir un nivel adecuado de folato en la fase inicial del embarazo (cuando normalmente debe cerrarse el tubo espinal).

5. ¿CÓMO CONSERVAR YAZ® METAFOLIN®?

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No use Yaz® Metafolin® después de la fecha de caducidad indicada en el envase después de CAD. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido de Yaz® Metafolin®

24 comprimidos recubiertos de color rosa claro que contienen hormonas: Etinilestradiol (0.02 mg), Drospirenona (3 mg).

4 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas. Todos los comprimidos contienen la vitamina levomefolato cálcico (0.451 mg).

Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio (E470b), hipromelosa (E464), macrogol 6000, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto de Yaz® Metafolin® y contenido del envase

Yaz® Metafolin® se presenta en un envase blíster que contiene 24 comprimidos recubiertos de color rosa con hormonas y 4 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas.

Los comprimidos de Yaz® Metafolin® se encuentran en envases blíster compuestos de películas transparentes de cloruro de polivinilo y láminas metálicas de aluminio (cara mate termosellable).

El comprimido recubierto que contiene hormonas es de color rosa, redondo con caras convexas, un lado está marcado con las letras "Z+" en un hexágono regular.

El comprimido sin hormonas es de color naranja claro, redondo con caras convexas, un lado está marcado con las letras "M+" en un hexágono regular.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Elaborado por:

Bayer Weimar GmbH and Co. KGAG – Weimar – Alemania.

Acondicionado por: Bayer Pharma AG – Berlín – Alemania.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

3098



Importado y distribuido por BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: José Luis Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.704

Versión: CCPI 09+10

Para obtener cualquier tipo de información sobre este medicamento, contacte al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119