



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN Nº 2903

BUENOS AIRES, 23 MAY 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011680-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BAYER SCHERING PHARMA AG, representada por BAYER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 2903

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

Por ello;

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° 2903

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial YAZ METAFOLIN y nombre/s genérico/s DROSPIRENONA- ETINILESTRADIOL - LEVOMEFOLATO CALCICO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por BAYER S.A., representante de BAYER SCHERING PHARMA AG, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

[Firma manuscrita]



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

DISPOSICIÓN N° **2903**

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-011680-11-1

DISPOSICIÓN N°: **2903**

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



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2903**

Nombre comercial: YAZ METAFOLIN

Nombre/s genérico/s: DROSPIRENONA- ETINILESTRADIOL - LEVOMEFOLATO
CALCICO

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.

País de Procedencia. ALEMANIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: SCHERING
GMBH& CO PRODUKTIONS KG.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res primario
y secundario: BAYER SCHERING PHARMA AG.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res
secundario alternativo/s: BAYER S.A.

S.
R M



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

2903

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: DOOBEREINSTRASSE 20, WEIMAR, código postal 99427, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: MULLERSTRASSE 178, BERLIN, código postal 13.353, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res secundario alternativo/s: CALLE 3 Y DEL CANAL Y CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 3 Y DEL CANAL Y CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: YAZ METAFOLIN.

Clasificación ATC: G03FA17.

Indicación/es autorizada/s: -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 postmenárgicas a partir de los 14



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

2903

años de edad que eligen utilizar anticoncepción oral y no tengan contraindicaciones para su uso. -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, no fue evaluado para el tratamiento del síndrome premenstrual.

3
CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO CON HORMONAS, COLOR ROSA CONTIENE:

Concentración/es: 0.020 mg de ETINILESTRADIOL, 3 mg de DROSPIRENONA, 0.451 mg de LEVOMEFOLATO CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0.020 mg, DROSPIRENONA 3 mg, LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 45.329 mg, CELULOSA (MICROCRISTALINA) 24.800 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 3.200 mg,

8



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

2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

2903

HIDROXIPROPILCELULOSA 5 CPS 1.600 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.600 mg, HIPROMELOSA 5 1.011 mg, MACROGOL 6000 0.202 mg, TALCO 0.202 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.558 mg Y OXIDO DE HIERRO ROJO 0.026 mg.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO SIN HORMONAS, COLOR NARANJA CLARO CONTIENE:

Concentración/es: 0.451 mg de LEVOMEFOLATO CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 48.349 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 24.8 mg, CROSCARMELOSA DE SODIO 3.2 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 5 CPS 1.600 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.600 mg, HIPROMELOSA 5 1.011 mg, MACROGOL 6000 0.202 mg, TALCO 0.202 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.572 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.003 mg Y OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.009 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE DE INCOLORA Y TRANSPARENTE SELLADA CON LAMINA DE AL DE 20 MICROM SELLABLE CON PVC/PVDC.

Presentación: envases con 28 comprimidos recubiertos: 24 comprimidos con

J
2



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

2903

hormonas y 4 sin hormonas.

Contenido por unidad de venta: envases con 28 comprimidos recubiertos: 24 comprimidos con hormonas y 4 sin hormonas.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: GUARDAR EN LUGAR SECO; hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.

País de Procedencia. ALEMANIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: SCHERING
GMBH& CO PRODUKTIONS KG.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res primario
y secundario: BAYER SCHERING PHARMA AG.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res
secundario alternativo/s: BAYER S.A.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: DOOBEREINSTRASSE 20,
WEIMAR, código postal 99427, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario:
MULLERSTRASSE 178, BERLIN, código postal 13.353, REPUBLICA FEDERAL

5

8 ✓



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

INDUSTRIAL PILAR, PILAR PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 3 Y DEL
CANAL Y CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: 2903

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



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2903

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



Proyecto de Prospecto

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 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 postmenárgicas a partir de los 14 años de edad que eligen utilizar anticoncepción oral y no tengan contraindicaciones para su uso.
- 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.

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

DATER S.A.
VALENTA WILBERG
FARMACEUTICA
PODERADA

PLB_Yaz Metafolin _CCDS04

BAYER S.A.
RICARDO CUTERRE 3002 (BOCA) MONRO

JOSE LUIS ROLE

FARMACEUTICO

DIRECTOR TECNICO

MATRÍCULA NACIONAL N° 11.421
MATRÍCULA PCIA. BS. AS. N° 13.527

Página 1 de 20



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

El efecto anticonceptivo de los AOC se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los que se han observado son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical.

La drospirenona tiene actividad antimineralocorticoide. De los estudios clínicos se deduce que por las leves propiedades antimineralocorticoide tiene un leve efecto natriurético. En combinación con etinilestradiol, la drospirenona exhibe un perfil lipídico favorable con aumento de la HDL. La drospirenona ejerce actividad antiandrogénica, lo que produce un efecto positivo sobre la piel y una reducción de las lesiones del acné y de la producción de sebo. Además, la drospirenona no contrarresta el aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

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

Propiedades farmacocinéticas

• Drospirenona

Absorción

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

Metabolismo

La drospirenona es metabolizada ampliamente después de la administración oral. Los metabolitos principales en el plasma son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidrodrospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. La drospirenona es metabolizada en menor grado por el citocromo P450 3A4 y se ha demostrado que tiene la capacidad de inhibir, *in vitro*, a esta enzima y a los citocromos P450 1A1, P450 2C9 y P450 2C19.

BAYER S.A.
VALENTINA WILBERGER
FARMACÉUTICA
BOGOTÁ

BAYER S.A.
WILBERGER WILBERGER MUNRO
JOSE LUIS ROLO
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL N.º 11.343
BOGOTÁ BOG. A. 2 de 20

PLB_Yaz Metafolin _CCDS04



Eliminación

La tasa de depuración metabólica de la drospirenona del suero es de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. La drospirenona se elimina sólo en cantidades traza de forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona 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 drospirenona en suero de alrededor de 60 ng/ml se alcanzan entre el día 7 y el día 14 de tratamiento. Los niveles plasmáticos de drospirenona 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 drospirenona 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 drospirenona 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 drospirenona fue bien tolerado por todos los grupos. El tratamiento con drospirenona 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 drospirenona fueron comparables a los de mujeres con función hepática normal durante las fases de absorción/distribución, con valores similares de $C_{máx}$. La media de las vidas medias terminales de drospirenona 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 disminución observada en la depuración de la drospirenona 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 drospirenona 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 drospirenona y el etinilestradiol 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 drospirenona y el etinilestradiol.

DAIER S.A.
VALERIA MILI
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

DAIER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (BARRIO) MUNRO
JOSE LUIS POLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 15.027

Página 5 de 20



- **Etinilestradiol**

Absorción

Administrado por vía oral, el etinilestradiol 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 etinilestradiol aproximadamente en un 25% de los sujetos estudiados, mientras que no se observó ningún cambio en los demás.

Distribución

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, la fase de disposición terminal se caracteriza por una vida media de unas 24 horas. El etinilestradiol 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 etinilestradiol está sujeto a conjugación presistémica, tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. La tasa de depuración metabólica de etinilestradiol es aproximadamente 5 ml/min/kg.

Eliminación

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

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-metiltetrahydrofolato (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

VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

WILBERGER S.A.
FARMACÉUTICA
JOSE LUIS MOLE
FARMACÉUTICO
MATERIA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA F.C.I.A. GS. AG. Nº 1307

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 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.

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 anticonceptivos orales combinados, 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 (última fila) y es posible que no haya terminado cuando corresponda empezar el siguiente envase.

VALERIA WILDBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

RAES S.A.
MUNDO (CALLE 357 - (510580) MUNKO)
JOSE LUIS POLE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
FCIA. BS. AS. N° 13.537

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.

- 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 en que éstos se retiran, pero a más tardar el día en que tendría lugar la siguiente aplicación.

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

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando 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 que tome medidas anticonceptivas adicionales.

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

Para las mujeres lactantes, véase "Embarazo y 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 solo se refieren al olvido de los comprimidos recubiertos de color rosa con hormonas:

Si la usuaria se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de cualquier comprimido, 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 12 horas** en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos reglas básicas siguientes:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos por más de 4 días.

VALERIA WILHELM
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
INGENIERO QUIMICO N° 2652. (RUBEN HERRERA MUNRO)

JOSE LUIS ROJE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO



2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

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

- 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 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 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 improbable 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 intraúterico.
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.

DAVID S.S.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

BAYER S.A.
MUNRO GUTIERREZ 3522 - (B1605EH) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA N.º 11.343
MATRICULA PCIA. GS. AS. N.º 12.527



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 que 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 se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente la toma del producto.

- Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (p. ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedentes de patologías que predisponen a una trombosis (p. ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- La presencia de un (varios) factor(es) de riesgo severo(s) o de múltiple(s) para trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no hayan normalizado.
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas).
- Sangrado vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

BAYER S.A.
RICARDO CUTERREZ 3652 - (1616) MUNRO
JOSE LUIS ROSE
FARMACÉUTICO
PRESE 67670 TECNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.527



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Advertencias

Si alguna de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, deben valorarse los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes que decida comenzar a usar el producto. En el caso de agravación, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico. El médico entonces debe decidir si se debe suspender el uso del AOC.

- Trastornos circulatorios

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

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar a tomar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimidos de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso (TEV) en las usuarias de AOC de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

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

El tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier AOC.

Muy raramente, se ha informado de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No hay consenso sobre si la incidencia de estos eventos está asociada al uso de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en miembros inferiores.

Los síntomas de embolismo pulmonar (EP) pueden incluir: aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (p. ej., "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (p. ej., infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o

entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión

[Handwritten signature]

WALERIA WILBERSEN
FARMACEUTICA
AFODERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3552 - (11) 6658110 MUNRO
JOSE LUIS POLE
Página 9 de 20
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 13.527



repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de IM pueden incluir: dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de constricción o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de plenitud, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

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

- edad;
- obesidad (Índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²);
- antecedentes familiares positivos (p.ej.: tromboembolismo venoso o arterial en un hermano o progenitor a una edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC;
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.
- tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;
- hipertensión;
- migraña;
- valvulopatía cardíaca;
- fibrilación auricular;

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

Tiene que considerarse el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio (ver: "Embarazo y Lactancia").

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

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


 VALERIA WILLERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

BAYER S.A.
 MONTECITO RING 3622 (RIGGASHEIM) MUNRO
 JOSE LUIS ROSE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR GENERAL
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 11.341
 Págs. 10 de 20



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

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

• Tumores

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

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

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

Los tumores malignos pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.

• Otras condiciones

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

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

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. El efecto antimineralocorticoide de la drospirenona puede contrarrestar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol observado en mujeres normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa cuando se usan AOC, es prudente que el médico retire el AOC

VALERIA WILBERSER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

HAYEK S.A.
CALLE 12 N° 2052 (101655) SAN MONRO
PABLO SEBASTIÁN ROBE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 13.927

2003



para tratar la hipertensión. Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

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

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

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

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

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC

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

Los folatos pueden enmascarar la deficiencia de vitamina B12.

Este medicamento contiene 45 mg de lactosa por comprimido recubierto de color rosa y 48 mg de lactosa por comprimido recubierto de color naranja claro sin hormonas. Los pacientes con afecciones hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa y que realizan una dieta libre de lactosa, deben tener en cuenta esta cantidad.

Examen/consulta médica

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

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

Handwritten signature

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AHOQUERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

AYER S.A.
MUNDO CITE 2422 332 (5105550) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
Régimen 12 de 20 D.E. AC. N° 13.947

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede disminuir, p.ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos recubiertos de color rosa con hormonas, en caso de trastornos gastrointestinales (ver: "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") durante la toma de comprimidos recubiertos de color rosa con hormonas o el uso de medicación concomitante (ver: "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Reducción del control de los ciclos

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

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

Es posible que en algunas mujeres no se produzca sangrado por privación durante el intervalo de comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas. Si se ha tomado el AOC siguiendo las instrucciones que se describen en la sección "Posología y forma de administración", es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el AOC siguiendo estas instrucciones antes de la primera ausencia de sangrado por privación o si hay dos ausencias de sangrado por privación, se debe descartar un embarazo antes de seguir tomando AOC.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Las mujeres tratadas con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar el método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el período durante el que se utiliza el método de barrera 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 disminuyen la eficacia de los AOC (inductores enzimáticos y antibióticos):**

Inducción enzimática (incremento del metabolismo hepático):

Pueden presentarse interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo que produce un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p. ej.: fenitoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hypericum perforatum -hierba de San Juan-). También se ha reportado que los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (p. ej. nevirapina) y de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir) y sus combinaciones aumentan potencialmente el metabolismo hepático.

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

BAYER S.A.
CALLE 100 # 100-100 (B1665END) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN MÉDICA
PÁGINA 13 DE 20
P.O. BOX 13.557



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

- **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, fenitofna, fenobarbital y primidona y ácido valproico).

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

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

Efectos de los AOC o del levomefolato cálcico sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej.: ciclosporina) o disminuir (p. ej.: lamotrigina).

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

Los folatos pueden modificar la farmacocinética o farmacodinamia de ciertos antifolatos, p. ej., antiepilépticos (como fenitofna), 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.

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.

- **Pruebas de laboratorio**

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de esteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas. Los parámetros del metabolismo de los

VALENTINA S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

Página 14 de 20

BAYER S.A.
CALLE 2352 (GIGSEHO) MUNRO
JOSE LUIS ROJE
FARMACEUTICO
INGENIERO TECNICO
Nº 11.343
CALLE POA. S. A. Nº 15.627

hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro los límites normales del laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducidos por su leve actividad antimineralocorticoide.

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

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 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.

Uso en pediatría y adolescencia

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

Uso durante el embarazo y lactancia

Yaz® Metafolin® no esta 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. Estudios epidemiológicos realizados a gran escala no han revelado un riesgo elevado de defectos de nacimiento en hijos de madres que emplearon AOC antes del embarazo ni de efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

Los datos disponibles sobre el uso de **Yaz® 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 del recién nacido. Todavía no se dispone de datos epidemiológicos relevantes.

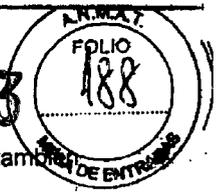
La lactancia puede resultar afectada por los AOC, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición; por lo tanto no se debe recomendar en general el empleo de AOC hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos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

Uso en geriatría

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

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
INDUSTRIAL 3682 (81685EHDI) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
INTERVENIA NACIONAL Nº 11.343
SECRETARIA PCIA. BS. AS. Nº 13.727



Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en 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.

REACCIONES ADVERSAS

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 ≥ 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 (≥ 1 / 100 a <1 / 10), poco frecuentes (≥ 1 / 1, 000 y <1 / 100) y raras (≥ 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	

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Yaz Metafolin _CCDS04

MANUEL S.A.
ALVARO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS TOLE
FARMACUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 13.527



Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
			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, 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 especiales para su empleo".

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 anticonceptivos orales combinados (ver también las secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"):

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 nudoso

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Yaz Metafolin _CCDS04

BAYER S.A.
CALLE 100 N° 167 3052 - (BOGOTÁ) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATERIA NACIONAL N° 11.343
BOGOTÁ, COLOMBIA, BO. AG. N° 11.343



- Mujeres con hipertrigliceridemia (aumento del riesgo de pancreatitis cuando se utiliza AOC)
- Hipertensión arterial
- Presencia o deterioro de las condiciones para los que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y / o prurito relacionado con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida de audición relacionada con otoesclerosis-
- En mujeres con angioedema hereditario los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema
- 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, algunos antibióticos) 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 anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náusea, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal leve. 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.

Precauciones especiales de conservación

Guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 30°C.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

BAYER SA
MUNRO GUTIERREZ 3662 - (B) JOSEHO MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACIA TECNICA
INSPECTOR TECNICO
Página 16 de 20
N.º 11.343
N.º 12.547

WILBER JER
FARMACIA
APODERADA

2903



PRESENTACIÓN

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

Elaborado por :

Schering GmbH und Co. Prod. – Weimar – Alemania

Acondicionado por: Bayer Schering Pharma AG – Berlín – Alemania

Acondicionador secundario alternativo: Bayer SA – Calle 3 y del Canal y Calle 8 entre 3 y 5 Parque Industrial Pilar, Pilar, Prov de Buenos

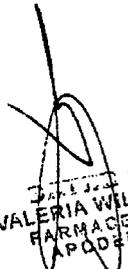
Importado y distribuido por BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Buenos Aires – Argentina

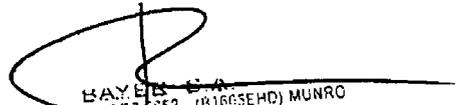
Director Técnico: José Luis Role. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Versión: CCDS 04

Fecha de la última revisión:


BAYER S.A.
VALERIA WILBERDING
FARMACEUTICA
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 15.527



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 :

Schering GmbH und Co. Prod. – Weimar – Alemania

Acondicionado por: Bayer Schering Pharma AG – Berlín – Alemania

Acondicionador secundario alternativo: Bayer SA – Calle 3 y del Canal y Calle 8 entre 3 y 5 Parque Industrial Pilar, Pilar, Prov de Buenos

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

Registro N°

PLB_Yaz Metafolin_CCDS04

Página 20 de 20

VALERIA WILSON
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
MUNRO (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATEONIA NACIONAL N° 11.333
BOA 0010-00-09-12-007



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-011680-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2903, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3 , por BAYER S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: YAZ METAFOLIN

Nombre/s genérico/s: DROSPIRENONA- ETINILESTRADIOL - LEVOMEFOLATO
CALCICO

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.

País de Procedencia. ALEMANIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: SCHERING
GMBH& CO PRODUKTIONS KG.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res primario



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

y secundario: BAYER SCHERING PHARMA AG.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res secundario alternativo/s: BAYER S.A.

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: DOOBEREINSTRASSE 20, WEIMAR, código postal 99427, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: MULLERSTRASSE 178, BERLIN, código postal 13.353, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res secundario alternativo/s: CALLE 3 Y DEL CANAL Y CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

J.
Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 3 Y DEL CANAL Y CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: YAZ METAFOLIN.

Clasificación ATC: G03FA17.

Indicación/es autorizada/s: -Anticoncepción oral. -Aumenta los niveles de

↪



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

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 postmenárgicas a partir de los 14 años de edad que eligen utilizar anticoncepción oral y no tengan contraindicaciones para su uso. -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, no fue evaluado para el tratamiento del síndrome premenstrual.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO CON HORMONAS, COLOR ROSA CONTIENE:

Concentración/es: 0.020 mg de ETINILESTRADIOL, 3 mg de DROSPIRENONA, 0.451 mg de LEVOMEFOLATO CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Genérico/s: ETINILESTRADIOL 0.020 mg, DROSPIRENONA 3 mg,
LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 45.329 mg, CELULOSA
(MICROCRISTALINA) 24.800 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 3.200 mg,
HIDROXIPROPILCELULOSA 5 CPS 1.600 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO
1.600 mg, HIPROMELOSA 5 1.011 mg, MACROGOL 6000 0.202 mg, TALCO
0.202 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.558 mg Y OXIDO DE HIERRO ROJO 0.026
mg.

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO SIN HORMONAS, COLOR NARANJA CLARO
CONTIENE:

Concentración/es: 0.451 mg de LEVOMEFOLATO CALCICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVOMEFOLATO CALCICO 0.451 mg.

5
Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 48.349 mg, CELULOSA
MICROCRISTALINA 24.8 mg, CROSCARAMELOSA DE SODIO 3.2 mg,
HIDROXIPROPILCELULOSA 5 CPS 1.600 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO
1.600 mg, HIPROMELOSA 5 1.011 mg, MACROGOL 6000 0.202 mg, TALCO
0.202 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.572 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.003
mg Y OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.009 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.
7



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE DE INCOLORA Y TRANSPARENTE SELLADA CON LAMINA DE AL DE 20 MICROM SELLABLE CON PVC/PVDC.

Presentación: envases con 28 comprimidos recubiertos: 24 comprimidos con hormonas y 4 sin hormonas.

Contenido por unidad de venta: envases con 28 comprimidos recubiertos: 24 comprimidos con hormonas y 4 sin hormonas.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: GUARDAR EN LUGAR SECO; hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA.

País de Procedencia. ALEMANIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s elaborador/es: SCHERING GMBH& CO PRODUKTIONS KG.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario: BAYER SCHERING PHARMA AG.

Nombre o razón social del/los establecimiento/s acondicionador/res secundario alternativo/s: BAYER S.A.



2012 "Año de Homenaje al doctor D. Manuel Belgrano"

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

Domicilio del/los establecimiento/s elaborador/es: DOOBEREINSTRASSE 20,
WEIMAR, código postal 99427, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA.

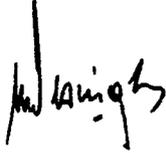
Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res primario y secundario:
MULLERSTRASSE 178, BERLIN, código postal 13.353, REPUBLICA FEDERAL
DE ALEMANIA.

Domicilio del/los establecimiento/s acondicionador/res secundario
alternativo/s: CALLE 3 Y DEL CANAL Y CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PARQUE
INDUSTRIAL PILAR, PILAR PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 3 Y DEL
CANAL Y CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a BAYER S.A. el Certificado N° 56704, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 23 MAY 2012
de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha
impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2903**


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