



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 4078

21 MAY 2015

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002849-15-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER SCHERING PHARMA AG, representada en la Argentina por BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada YASMIN METAFOLIN / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL - LEVOMEFOLATO CALCICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3,00 mg - ETINILESTRADIOL (COMO CLATRATO DE BETADEX) 0,03 mg - LEVOMEFOLATO CALCICO (EQUIMOLAR A 0,400 mg DE ACIDO FOLICO) 0,451 mg, aprobada por Certificado N° 57.521.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de

F. M. M. V.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 4078

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 281 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada YASMIN METAFOLIN / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL - LEVOMEFOLATO CALCICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3,00 mg - ETINILESTRADIOL (COMO CLATRATO DE BETADEX) 0,03 mg - LEVOMEFOLATO CALCICO (EQUIMOLAR A 0,400 mg DE ACIDO FOLICO) 0,451 mg, aprobada por Certificado N° 57.521 y Disposición N° 6664/14, propiedad de la firma BAYER SCHERING PHARMA AG, representada en la Argentina por BAYER

Rp. MM
2



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 4078

S.A., cuyos textos constan de fojas 133 a 158, 180 a 205 y 227 a 252, para los prospectos y de fojas 161 a 179, 208 a 226 y 255 a 273, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6664/14 los prospectos autorizados por las fojas 133 a 158 y la información para el paciente autorizada por las fojas 161 a 179, 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° 57.521 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 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° 1-0047-0000-002849-15-9

DISPOSICIÓN N° 4078

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Handwritten initials and marks: "Rp.", "A", and "MMS"



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4078** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.521 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER SCHERING PHARMA AG, representada en la Argentina por BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: YASMIN METAFOLIN / DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL - LEVOMEFOLATO CALCICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DROSPIRENONA 3,00 mg - ETINILESTRADIOL (COMO CLATRATO DE BETADEX) 0,03 mg - LEVOMEFOLATO CALCICO (EQUIMOLAR A 0,400 mg DE ACIDO FOLICO) 0,451 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6664/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010856-12-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6664/14.	Prospectos de fs. 133 a 158, 180 a 205 y 227 a 252, corresponde desglosar de fs. 133 a 158. Información para el

Handwritten signatures and initials: "Rg.", "MM", and a large signature.



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

		paciente de fs. 161 a 179, 208 a 226 y 255 a 273, corresponde desglosar de fs. 161 a 179.
--	--	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER SCHERING PHARMA AG, representada en la Argentina por BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.521 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

21 MAY 2015

Expediente N° 1-0047-0000-002849-15-9

DISPOSICIÓN N° 4078

Jfs

lp

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



21 MAY 2015

Información para la paciente 4078

Yasmin® Metafolin® Drospirenona – Etinilestradiol – Levomefolato cálcico

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está segura de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto; puede necesitar leerlo nuevamente.

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

Si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto o si sufre alguno de los eventos adversos de forma severa, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

1. ¿Qué es Yasmin® Metafolin® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Yasmin® Metafolin®
3. ¿Cómo tomar Yasmin® Metafolin®?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Yasmin® Metafolin®
6. Información adicional

Yasmin® Metafolin® 0.03 mg / 3,00 mg comprimidos recubiertos

Los principios activos son etinilestradiol y drospirenona.

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

- Yasmin® Metafolin® es una píldora anticonceptiva y se utiliza para evitar el embarazo.
- Yasmin® Metafolin® se utiliza para mejorar el estado del folato en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.
- Yasmin® Metafolin® se usa para el tratamiento del acné vulgar moderado y seborrea en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

4078



- Cada uno de los 21 comprimidos recubiertos de color naranja tiene una cantidad pequeña de las hormonas femeninas etinilestradiol y drospirenona y la vitamina levomefolato cálcico (que también está contenido en los 7 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas).
- Las píldoras anticonceptivas que contienen dos hormonas se llaman "píldoras combinadas" o "anticonceptivos orales combinados" (AOC).

2. ANTES DE TOMAR YASMIN® METAFOLIN®

Observaciones generales

- Antes de empezar a tomar Yasmin® 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 Yasmin® Metafolin® o en las que puede disminuir la eficacia de Yasmin® Metafolin®. En tales situaciones no debe tener relaciones sexuales o bien debe tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales, p. ej. 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 Yasmin® Metafolin® altera los cambios de la temperatura corporal y del moco cervical que se producen a lo largo de un mes.
- **Yasmin® Metafolin®, como otros anticonceptivos hormonales, no protege contra la infección por el VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.**

No tome Yasmin® 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 Yasmin® Metafolin®. Su médico le puede aconsejar que use un tipo diferente de píldora o un método de control de la natalidad totalmente diferente (no hormonal).

- si tiene (o ha tenido alguna vez) un **coágulo de sangre** en un vaso sanguíneo de una pierna (trombosis venosa profunda), de los pulmones (embolia pulmonar) u ojos (trombosis retiniana)
- si tiene un riesgo elevado de presentar coágulos sanguíneos venosos o arteriales (ver "La píldora y los coágulos sanguíneos" y consultar a su médico, el que decidirá si puede usar la

DE VALERIA WILBERGSA
FARMACEUTICA
ASOCIADA

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

UNICA CASARÓ página 30
DIRECTORA TÉCNICA
CULA PROFESIONAL 13119

4078



- si tuvo alguna vez un derrame cerebral
- si tuvo alguna vez un ataque al corazón
- si tiene ciertos problemas en la válvulas del corazón o alteraciones del ritmo cardíaco que pueden causar la formación de coágulos sanguíneos en el corazón
- si tiene un problema hereditario en la sangre que hace que coagule más de lo normal
- si tiene presión arterial elevada que no se puede controlar con medicamentos
- si tiene diabetes con daño en los riñones, ojos, nervios o vasos sanguíneos
- si tiene (o ha tenido alguna vez) cierto tipo de migraña grave con aura, entumecimiento, debilidad o cambios en la visión
- si ha tenido alguna vez cáncer de mama o cualquier tipo de cáncer sensible a las hormonas femeninas
- si tiene una enfermedad hepática, incluyendo tumores hepáticos
- si tiene enfermedad renal
- si tiene enfermedad suprarrenal
- si usted fuma y es mayor de 35 años de edad
- si usted está o sospecha estar embarazada
- si es alérgica (hipersensible) a etinilestradiol, a drospirenona o a cualquier otro componente de Yasmin® Metafolin®.

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

Yasmin® Metafolin® no está destinado para uso en mujeres que aún no han tenido periodos menstruales.

Uso en mujeres de edad avanzada

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

Mujeres con insuficiencia hepática

No tome Yasmin® Metafolin® si padece una enfermedad hepática. Ver también las secciones "No tome Yasmin® Metafolin®" y "Tenga especial cuidado con Yasmin® Metafolin®".

Mujeres con insuficiencia renal

No tome Yasmin® Metafolin® si tiene mal funcionamiento renal o insuficiencia renal aguda. Ver

MINSA
VALERIA WILBERGEN
FARMACEUTICA
S.A. SIDERADA

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

RICARDO GUTIERREZ 3652
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

4078



también las secciones "No tome Yasmin® Metafolin®" y "Tenga especial cuidado con Yasmin® Metafolin®".

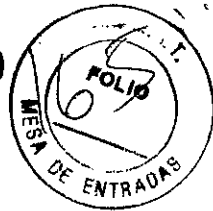
Tenga especial cuidado con Yasmin® Metafolin®

En algunas situaciones ha de tener especial cuidado cuando toma Yasmin® Metafolin® o cualquier otra píldora anticonceptiva combinada y su médico puede tener que examinarla regularmente. Consulte a su médico antes de empezar a usar Yasmin® Metafolin® si cualquiera de las condiciones siguientes le afecta o si cualquiera de ellas aparece o empeora mientras esté tomando Yasmin® 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 "Uso de otros medicamentos")
- si presenta un aumento del nivel de potasio en sangre (p.ej., 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
- si tiene un trastorno que se presentó por primera vez o empeoró durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales (p. ej. 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 "manchas del embarazo" especialmente en la cara (cloasma). Si éste fuera el caso, evitar la exposición directa a la luz solar o a la radiación ultravioleta

MM

Dr. SERGE
VALERIA WILPANO
FARMACEUTICA
APODEADA



- 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 Yasmin® 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.

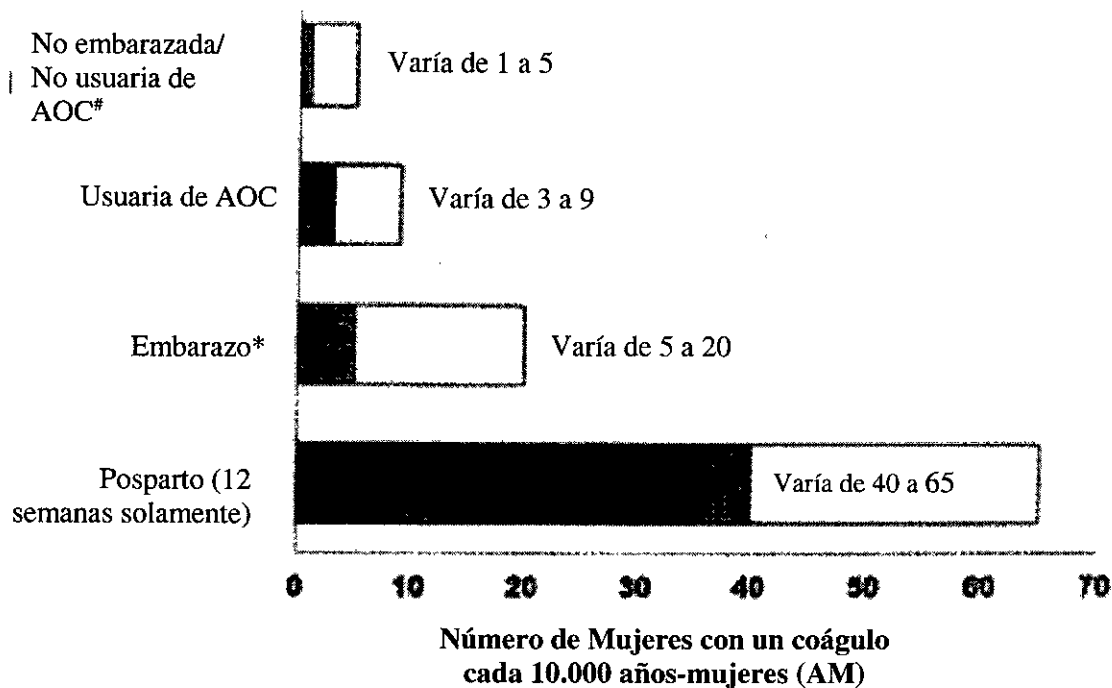
El riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar a tomar la píldora combinada o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) la misma píldora combinada u otra diferente. Los datos de un amplio estudio sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso en las usuarias de píldoras 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.

Las mujeres que utilizan píldoras anticonceptivas con drospirenona (como Yasmin® Metafolin®) puede 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 drospirenona que para las mujeres que utilizaban píldoras anticonceptivas que no contienen drospirenona. Para poner el riesgo de

desarrollar un coágulo de sangre en perspectiva: si 10.000 mujeres que no están embarazadas y no utilizan 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 píldoras anticonceptivas, las mujeres que utilizan 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



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 embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado.

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

BAYER
VALERIA CHAVEZ
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARDO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
REG. PROFESIONAL 13119

4078



- Falta de aliento repentina
- Ceguera repentina, parcial o completa
- Dolor intenso de pecho
- 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 comprobará, por ejemplo, si usted tiene un mayor riesgo de padecer una trombosis debido a una combinación de factores de riesgo o tal vez, a un factor de riesgo muy alto. En el caso de una combinación de factores, el riesgo puede ser mayor que la simple adición de dos riesgos individuales. Si el riesgo es demasiado alto, su médico no le recetará la píldora (Ver también "No tome Yasmin® 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 ser potencialmente mortales 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

WILBER S.A.
VALERIA WILBER
FARMACEUTICA
ANODERIVIA



4078

continúa, es más intenso o empieza de nuevo.

¿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 Yasmin® 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".

Uso de otros medicamentos

Comuniqué siempre a su médico los medicamentos o productos de plantas medicinales que está usando. Informe también a cualquier otro médico o dentista que le prescriba otro medicamento (o al farmacéutico del que obtiene el medicamento) que usted toma Yasmin® 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 hacer que Yasmin Metafolin® sea menos eficaz para evitar el embarazo o pueden causar sangrado inesperado.

Éstos incluyen:

- medicamentos usados para el tratamiento de:
 - epilepsia (p. ej. primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato)
 - tuberculosis (p. ej. rifampicina)
 - infecciones micóticas (p.ej. griseofulvina),
- la planta medicinal hierba de San Juan

La eficacia de levomefolato cálcico en Yasmin® Metafolin® puede ser disminuida por

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

Algunas sustancias pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambos

- medicamentos usados para el tratamiento de:
 - infecciones micóticas (antimicóticos azoles, p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol,

ketonazol).

VALERIA WILSON
FARMACEUTICA
APODERADA

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



- infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, p. ej., claritromicina, eritromicina)
 - ciertas enfermedades cardíacas, presión arterial alta (bloqueadores de los canales de calcio, p. ej., verapamilo, diltiazem)
 - artritis, artrosis (etoricoxib)
 - el jugo de pomelo
- *Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC*
 - Medicamentos utilizados para el tratamiento del Virus del HIV y de la Hepatitis C (p. ej. los denominados inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa) pueden aumentar o reducir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestina.

Yasmin® Metafolin® puede **interferir con la actividad** de otros medicamentos, p. ej.

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

En teoría sus niveles de potasio pueden aumentar si está tomando Yasmin® 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

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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.

Toma de Yasmin® Metafolin® con los alimentos y bebidas

Puede tomar Yasmin® Metafolin® con o sin alimentos, si es necesario con un poco de agua.

MM

Interacciones
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

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

4078



Sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacciones de otros fármacos con los anticonceptivos orales (p. ej. la planta medicinal hierba de San Juan, o fármacos para la epilepsia, tuberculosis, infecciones por los virus del VIH y Hepatitis C). Ver la sección "Uso de otros medicamentos".

Embarazo y lactancia

No tome Yasmin® Metafolin® si está embarazada o piensa que puede estarlo. Si queda embarazada mientras está tomando Yasmin® Metafolin®, deje de tomarlo inmediatamente y contacte con su médico. Si quiere quedar embarazada, inicie un suplemento vitamínico prenatal con folato, deje de tomar Yasmin® Metafolin® y consulte a su médico antes de empezar a tratar de quedar embarazada. (ver también "Si deja de tomar Yasmin® Metafolin®").

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

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento si está embarazada o en periodo de lactancia.

Conducción o uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Yasmin® Metafolin®

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

3. ¿CÓMO TOMAR YASMIN® METAFOLIN®?

El envase de Yasmin® 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 Yasmin® Metafolin®?"**). Un periodo normalmente comenzará el día 2-3 después del último comprimido de Yasmin® Metafolin® de color naranja que contiene hormonas (es decir, mientras esté tomando los últimos 7 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

VALERIA WILBERGEN
FARMACIA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CÁBAMO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 12119

toman incorrectamente.

4078



¿Cuándo puede comenzar con el primer envase?

- *Si no ha utilizado un anticonceptivo hormonal durante el mes anterior.*
Comience a tomar Yasmin® Metafolin® el primer día del ciclo (es decir, el primer día de su menstruación). A continuación continúe los días en orden. Yasmin® 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 Yasmin® 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 Yasmin® 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 Yasmin® Metafolin® preferiblemente el día de retiro del último anillo o parche de un 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 solo 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 Yasmin® Metafolin®.
- *Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre.*
Puede empezar inmediatamente. Si lo hace, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.
- *Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre.*
Comience a tomar el comprimido el día 21 o 28 después del parto o del aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, debe utilizar adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de los comprimidos. No obstante, si ya ha

WILBERGER
FARMACEUTICA
ASODER

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

RICARDO GUTIERREZ 3052
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Página 39

407



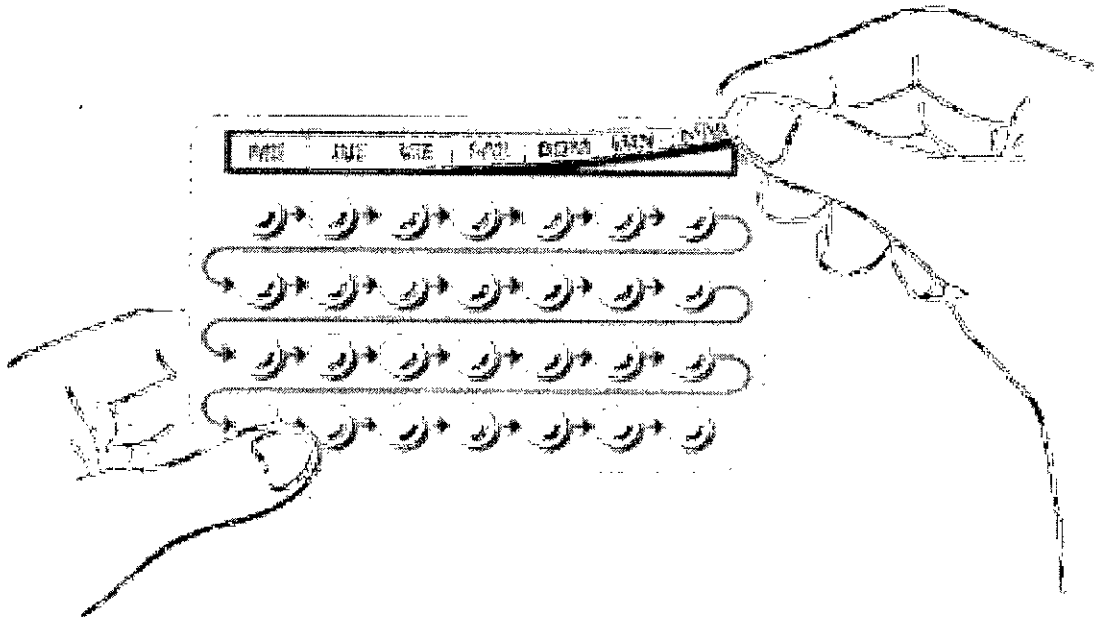
tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del AOC, o bien debe esperar a tener su primer período menstrual. Consulte a su médico qué hacer si no está segura sobre cuándo comenzar.

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

El envase de Yasmin® Metafolin® tiene 1 envase recordatorio con 21 comprimidos de color naranja que contienen hormonas y 7 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 Yasmin® Metafolin® del que debiera

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

Si toma varios comprimidos que contienen hormonas de una vez, puede tener náuseas o vómitos. Las niñas pueden tener sangrado vaginal.

Si ha tomado muchos comprimidos de Yasmin® 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: TE (011) 4962-6666.

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

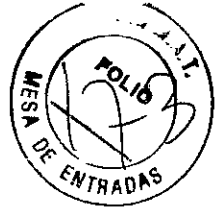
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
BERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL Pagina 40

Handwritten signature and scribbles.

4078



Si olvidó tomar Yasmin® 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 dudas, contacte a su médico.**

- Si olvidó tomar cualquiera de los 7 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas (**los últimos 7 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) recubierto(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 naranja (los que contienen hormonas) (**comprimidos 1-21 de su blíster**):

- Si han transcurrido **menos de 12 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 12 horas** de retraso en la toma de cualquiera de los comprimidos de color naranja, la protección anticonceptiva puede reducirse. Cuantos más comprimidos de color naranja 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 21 comprimidos de color naranja). La conducta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:
 1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos por más de 7 días
 2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario

Por tanto, debe seguir las reglas que se exponen a continuación (ver también el diagrama siguiente).

- **Más de un comprimido olvidado en un envase**
Contacte con su médico.

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

olvidadas.

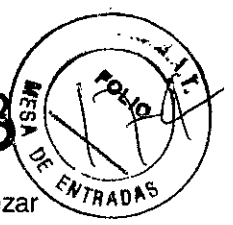
VALERIA WILSON
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

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

Página 41

4078



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 7 comprimidos de color naranja claro sin hormonas), puede estar embarazada. Consulte a su médico antes de empezar el envase siguiente.

1 comprimido olvidado durante la semana 1

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 naranja 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 siguientes 7 días.

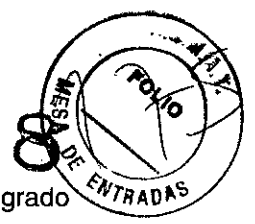
1 comprimido olvidado durante la semana 2

Tome el comprimido olvidado de color naranja tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez) y tome los comprimidos siguientes a la 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.

1 comprimido olvidado durante la semana 3

El riesgo de una reducción de la protección 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 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, deberá seguir con la primera de las dos opciones que se indican a continuación y además deberá adoptar medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

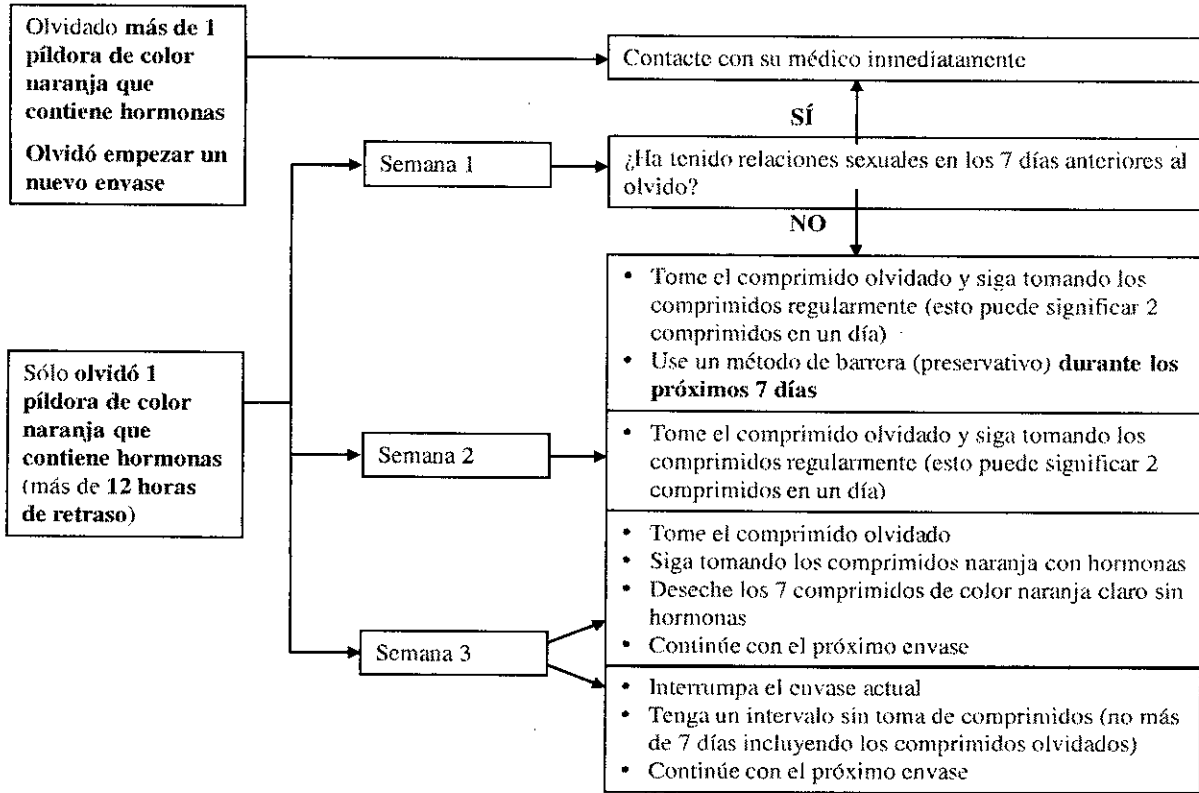
1. Tome el comprimido olvidado de color naranja tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez) y tome los comprimidos siguientes de color naranja a la hora habitual (a menos que no hayan comprimidos de color naranja en el envase actual). Deseche su envase actual tan pronto como **se hayan terminado los comprimidos de color naranja** (no tome los 7 comprimidos restantes de color naranja de color 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 naranja 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 7 días o menos sin



tomar comprimidos (**cuente también el día en que olvidó tomar el comprimido**) y continúe con el próximo envase.

¿Qué hacer si tiene vómito o diarrea intensa?

Si tiene vómito o diarrea intensa después de tomar cualquiera de los comprimidos de color naranja, los principios activos de ese comprimido pueden no haberse absorbido completamente. Si vomita en las 3 a 4 horas siguientes a la toma del comprimido, esto es como olvidar un comprimido. Por tanto, siga los consejos en "Si olvidó tomar Yasmin® Metafolin®". Si tiene diarrea intensa, consulte a su médico. Los vómitos o la diarrea, mientras está tomando los 7 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas al final del blíster, no influyen en la eficacia anticonceptiva.

Si deja de tomar Yasmin® Metafolin®

Puede dejar de tomar Yasmin® Metafolin® en cualquier momento. Si no quiere quedar



4078

embarazada, consulte a su médico sobre otros métodos fiables de control de la natalidad. Si quiere quedar embarazada, inicie un suplemento vitamínico prenatal con folato, deje de tomar Yasmin® Metafolin® y consulte a su médico antes de empezar a tratar de quedar embarazada.

Si quiere retrasar un periodo

Puede retrasar su periodo si empieza con el próximo envase de Yasmin® Metafolin® inmediatamente después de terminar los comprimidos de color naranja de su blíster actual (no tome los 7 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas al final del blíster). Puede continuar con el segundo envase tanto tiempo como lo desee, p. ej., hasta que este envase esté vacío, para tener una menstruación aproximadamente 3 semanas después de lo habitual. Si desea que la menstruación empiece antes, simplemente deje de tomar los comprimidos de color naranja del segundo envase, deseche el envase y tenga un intervalo sin toma de comprimidos de un máximo de 7 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 naranja 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 recubiertos 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 recubiertos 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 (recubiertos 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.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

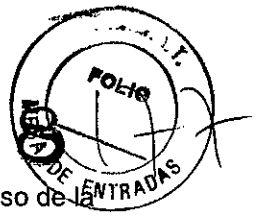
Al igual que todos los medicamentos, Yasmin® Metafolin® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Efectos adversos serios

Consulte también la sección "Tenga especial cuidado con Yasmin® Metafolin®", "La píldora y los

[Handwritten signature]
B. S. S. S. S.
FARMACIA WILHELMINA
FARMACIA WILHELMINA
APODEADA

407



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 Yasmin® Metafolin®". Por favor, lea estas secciones cuidadosamente y consulte a su médico de inmediato cuando sea necesario.

Se reportaron los siguientes efectos adversos en las usuarias de Yasmin:

Efectos adversos frecuentes (pueden verse afectadas entre 1 y 10 usuarias de cada 100):

- labilidad emocional (cambios de humor), depresión/humor depresivo
- disminución y pérdida de la libido (reducción o pérdida del impulso sexual)
- migraña
- náusea
- dolor mamario, sangrado uterino inesperado (sangrado entre periodos), sangrado del aparato genital (sangrado vaginal) sin más especificación

Efectos adversos raros (pueden verse afectadas entre 1 y 10 usuarias de cada 10000):

- 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 raros.

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 (p. ej., 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.

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 Yasmin® Metafolin®" y "Tenga especial cuidado con Yasmin® Metafolin®"):

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.



4078

- Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras afecciones

- 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 p. ej. 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
- hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción, urticaria)

5. CONSERVACIÓN DE YASMIN® METAFOLIN®

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.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido de Yasmin® Metafolin®

21 comprimidos recubiertos de color naranja que contienen hormonas: etinilestradiol (0.03 mg), drospirenona (3,00 mg)

7 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas.

Todos los comprimidos contienen la vitamina levomefolato cálcico (0.451 mg).

WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULADA

4078



Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa 5 cP, estearato de magnesio, hipromelosa 5 cP, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

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 .

Para cualquier información sobre este medicamento, contacte con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

Elaborado por:

Bayer GmbH und Co. Prod. – 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° 57521

Versión: CCPI 07

Fecha de la última revisión:

NM

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 1211P



4078

Proyecto de prospecto

Yasmin® Metafolin®

Drospirenona – Etinilestradiol – Levomefolato cálcico

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de color naranja con hormonas contiene:

Drospirenona	3,00 mg
Etinilestradiol (como clatrato de betadex)	0,03 mg
Levomefolato cálcico (equimolar a 0,400 mg de ácido fólico)	0,451 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 45 mg, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa 5 cP, estearato de magnesio, hipromelosa 5 cP, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de color naranja claro sin hormonas contiene:

Levomefolato cálcico	0,451 mg
----------------------	----------

Excipientes: lactosa monohidrato 48 mg, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa 5 cP, estearato de magnesio, hipromelosa 5 cP, macrogol 6000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anovulatorio.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

- Anticoncepción hormonal.
- 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 y seborrea en mujeres postmenárgicas a partir de los 14 años de edad que desean anticoncepción oral y no tengan contraindicaciones conocidas para su uso.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas.

Código ATC: G03AA12

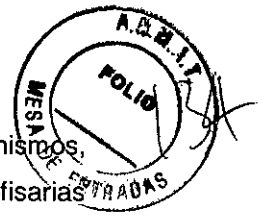
PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

VALERIA WILBERGES
FARMACEUTICA
APOD

BAYER S.A.
VERÓNICA CASARTE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13111

MW

4078



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 luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) y la inhibición del pico de LH, que se produce en la mitad del ciclo menstrual. Además, al espesar el moco cervical, los AOC dificultan el paso de los espermatozoides a través del cuello uterino.

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

La drospirenona (DRSP) tiene propiedades beneficiosas además de la anticoncepción. La DRSP tiene actividad antimineralocorticoide. De los estudios clínicos se deduce que por las leves propiedades antimineralocorticoide tiene un leve efecto natriurético. En combinación con etinilestradiol (EE), la DRSP exhibe un perfil lipídico favorable con aumento de la HDL. La DRSP 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 DRSP no contrarresta el aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin*, SHBG) inducido por el EE la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

La DRSP 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. 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.

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MÉTRICULA PROFESIONAL 19



4078

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 37 ng/ml se alcanzan en alrededor de 1-2 h después de la ingestión única. La biodisponibilidad oscila entre el 76 y 85 %. La ingestión concomitante de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad.

Distribución

La DRSP se une a la albúmina sérica y no se une a la SHBG ni a la globulina fijadora de corticoides (*corticoid binding globulin*, CBG). Sólo del 3-5% de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica. El aumento de la SHBG inducido por el EE no afecta la unión de la DRSP a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente de la DRSP es aproximadamente 3.7-4.2 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.

La tasa de depuración del suero es aproximadamente de 1.2-1.5 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles séricos de DRSP disminuyen en dos fases. La fase de disposición terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h. La DRSP no se excreta en forma inalterada. Sus metabolitos son excretados en una relación bilis:orina de aproximadamente 1.2 a 1.4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 1.7 días.

Condiciones de estado de equilibrio

La farmacocinética de la DRSP no es influida por los niveles de SHBG. Después de la administración diaria, las concentraciones séricas del fármaco aumentan aproximadamente dos a tres veces, alcanzando las condiciones de estado de equilibrio durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento.

Poblaciones especiales

• *Efecto de la insuficiencia renal*

Los niveles séricos de DRSP en estado de equilibrio 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

W
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APOPLB

APOPPLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

BAYER S.A. Página 3
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MÉDICO CUL PROFESIONAL 13119



4078

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_{máx}. La vida media terminal promedio fue aproximadamente 1.8 veces mayor en voluntarias con compromiso moderado de la función hepática, en comparación con voluntarias con función hepática normal.

Se observó una disminución aproximada del 50 % en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, en comparación con las voluntarias con función hepática normal. La 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 54-100 pg/ml se alcanzan en 1-2 horas después de la administración oral única. Durante la absorción y el primer paso hepático, el EE se metaboliza ampliamente, dando lugar a una biodisponibilidad oral media de aproximadamente un 45% con una variación interindividual grande de aproximadamente un 20-65%. 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

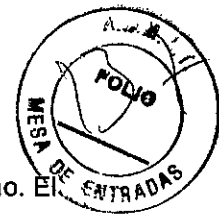
El EE se une en gran medida, pero de forma no específica, a la albúmina sérica (aproximadamente 98%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2.8-8.6 l/kg.

Handwritten signature

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APO

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

BAYER S.A.
RICARDO S. CASARO 3652
C. S. CASARO
PROFESIONA
13119



4078

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 2.3-7 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles séricos de EE disminuyen en dos fases de disposición, caracterizadas por vidas medias de aproximadamente 1 hora y 10-20 horas, respectivamente. El fármaco no se excreta en forma inalterada; los metabolitos de EE se excretan en una relación orina:bilis de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es aproximadamente de 1 día.

Condiciones de estado de equilibrio

Las condiciones de estado de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, cuando las concentraciones séricas del fármaco son mayores en un 40-110%, comparadas con una dosis única.

• **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.

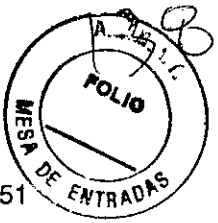
El L-5-metil-THF es el folato predominante en la circulación sanguínea y, por tanto, la forma de folato normalmente transportada al interior de los tejidos periféricos a ser usada para el metabolismo celular del folato. Hay tres mecanismos fisiológicos para el transporte y la captación del L-5-metil-THF 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.

AMZ
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 365
NÚMERO 1 CASARÓ

4078



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 de equilibrio

Las condiciones de estado de equilibrio 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 de equilibrio se alcanza con retraso en los glóbulos rojos, 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 Yasmin® Metafolin®

Los AOC, 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.

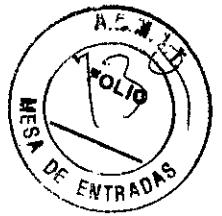
Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días aproximadamente a la misma hora y con un poco de líquido si es necesario. Los comprimidos se tomarán de forma continua. Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se comienza el día siguiente al último comprimido del envase anterior.

La hemorragia por deprivación 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 WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

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

4078



Cómo comenzar a tomar Yasmin® Metafolin®

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

La toma de 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 Yasmin® Metafolin® preferiblemente el día siguiente al de la toma del último comprimido con hormonas 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 Yasmin® Metafolin® preferiblemente el día de retiro del 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 necesita medidas anticonceptivas adicionales.

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

Para las mujeres lactantes, ver "Uso durante la lactancia". Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21 a 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 naranja con hormonas:

Si la mujer se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de cualquier comprimido con hormonas, la protección anticonceptiva no se reduce. En tal caso, la mujer debe tomar el

BAYER S.A.
VALERIA WILBERG
FARMACÉUTICA

RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL

4078



comprimido en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual.

Si la mujer se retrasa **más de 12 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 las dos reglas básicas siguientes:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos por más de 7 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 preservativo. 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 claro sin hormonas, mayor es el riesgo de un embarazo.

- Día 8 - 14

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

- Día 15 - 21

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 naranja. Deben desecharse los 7 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 naranja que contienen hormonas del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intracíclico.

BAYER S.A.
VALERIA VILLANUEVA
FARMACEUTICA
APRODERADA

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

BAYER S.A.
VERONICA CASAREZ 3652
CO-DIRECTORA CASAREZ
MATRICULA PROFESIONAL 13119



2. También se le puede aconsejar a la mujer la interrupción de la toma de los comprimidos recubiertos de color naranja del envase actual. Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 7 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 naranja 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 Yasmin® 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 naranja del segundo envase. Durante ese período, la mujer puede experimentar sangrado intracíclico o manchado. La toma regular de Yasmin® 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 período).

CONTRAINDICACIONES

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

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia suprarrenal
- 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")

Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

BAYER
 RICARDO GONZALEZ 265
 VERONICA CASARDO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13119



4078

- 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 Yasmin® Metafolin® si se produce un evento trombotico arterial o venoso.

Basado en información actualmente disponible sobre AOC con DRSP y 0.03 mg de EE (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 (LNG) 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 Yasmin® Metafolin® en una nueva usuaria de AOC o en una mujer que está cambiando desde un anticonceptivo que no contiene 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 AOC, 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 Usuarías Actuales de Yasmin en Comparación con las Usuarías 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 Levonorgestrel / EE	HR: 0,9 (0,6-1,4) HR: 1,0 (0,6-1,8)
"Estudio financiado por FDA" (2011) Nuevas usuarias ^a	Otros AOC disponibles durante el transcurso del estudio ^d Levonorgestrel / 0,03 mg EE	HR: 1,8 (1,3-2,4) HR: 1,6 (1,1-2,2)
Todas las usuarias (es decir, inicio y continuación de uso de la anticoncepción hormonal combinada en estudio)	Otros AOC disponibles durante el transcurso del estudio ^d Levonorgestrel / 0,03 mg EE	HR: 1,7 (1,4-2,1) HR: 1,5 (1,2-1,8)

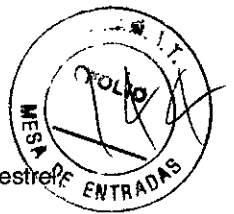
^aNuevas usuarias – sin el uso de anticoncepción hormonal combinada durante al menos los 6 meses previos.

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

MALERIA WILBER
FARMACEUTIC
S.A.

BAYER S.A.
RICARDO CASARÓ

4078



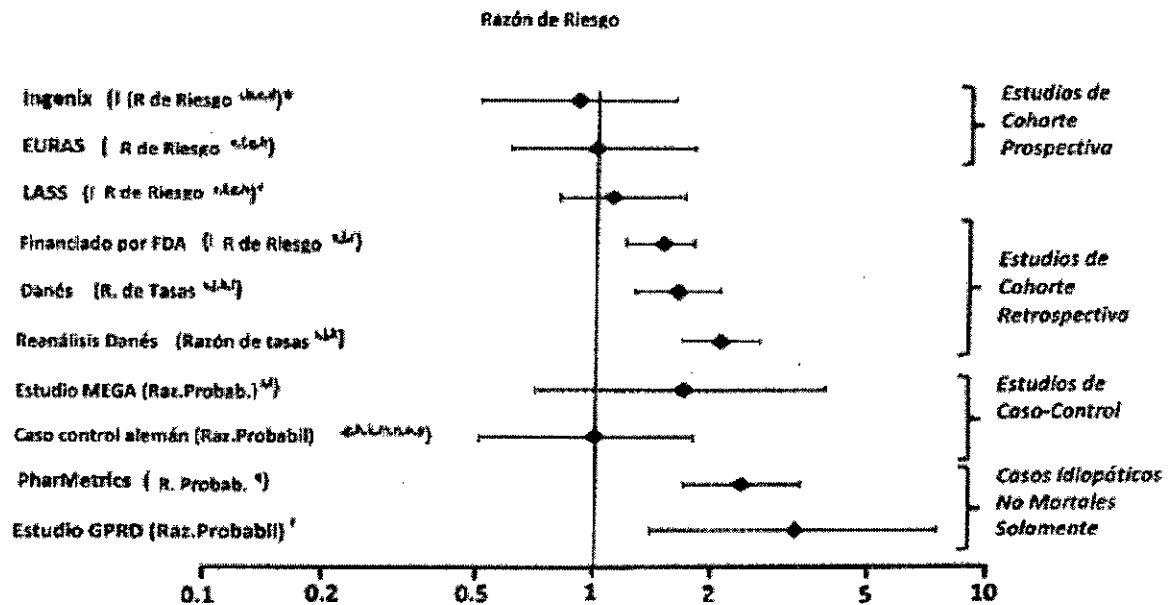
^cIncluye AOC de baja dosis que contienen los siguientes progestágenos: levonorgestrel, desogestrel, dienogest, acetato de clormadinona, gestodeno, acetato de ciproterona, norgestimato, noretindrona.

^dIncluye 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^a)



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.

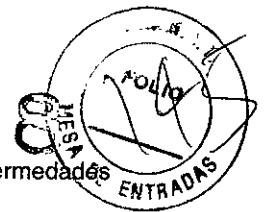
*Comparador "Otros AOC", incluido AOC con LNG.

† LASS es una extensión del estudio EURAS.

^aAlgunos 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)

VALENTINA WILHELM
FARMACEUTICA
APODERADA

407



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 riesgo de ETV es mayor durante el primer año de uso. Los datos de un estudio de seguridad prospectivo, de un cohorte grande de varios AOC sugieren que este aumento en el riesgo, en comparación a las no usuarias de AOC, es mayor durante los primeros 6 meses de uso de AOC. 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.

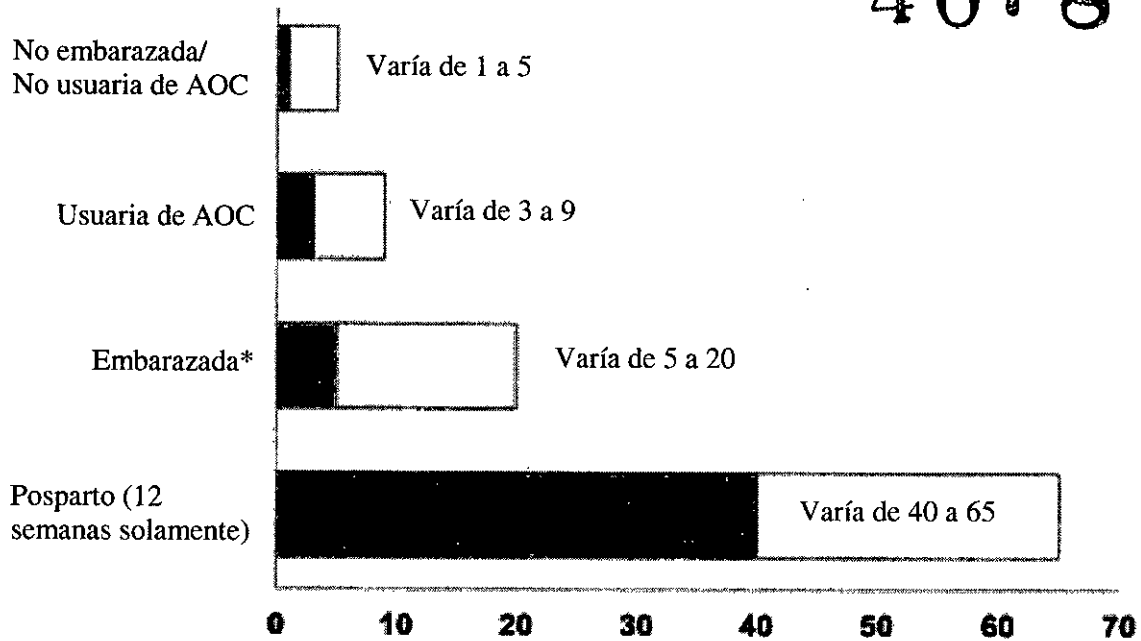
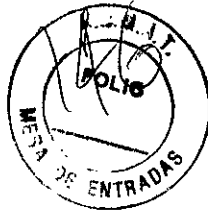
La figura 2 muestra el riesgo de desarrollar un ETV para mujeres que no están embarazadas y no usan anticonceptivos orales, para mujeres que toman anticonceptivos orales, para mujeres embarazadas, y para mujeres en período de postparto. Para poner el riesgo de desarrollar un ETV en perspectiva: si 10.000 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

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 18119

4078



**Número de mujeres con coágulo sanguíneo
cada 10.000 años-mujeres (AM)**

*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, la tasa es 7 a 27 por 10.000 años-mujeres.

Si es posible, interrumpir Yasmin® 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 Yasmin® Metafolin® no antes de 4 semanas después del parto, en mujeres que no están amamantando. El riesgo de tromboembolismo posparto disminuye después de la tercera semana después del parto, mientras que el riesgo de ovulación aumenta después de la tercera semana después del parto. El ETV puede poner en riesgo la vida o puede tener un desenlace fatal (en 1-2 % de los casos).

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.

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.

VALERIA WILSON
FARMACEUTICA
APODERADO



Los eventos tromboembólicos arteriales pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

Interrumpir Yasmin® 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").

En las mujeres que poseen una combinación de factores de riesgo o exhiben una mayor gravedad de un factor de riesgo individual, debe considerarse el potencial de aumento sinérgico de riesgo de trombosis. Este incremento del riesgo podría ser mayor que un riesgo simple acumulativo de los factores. Un AOC no se debe prescribir en caso de una evaluación beneficio-riesgo negativa (ver "Contraindicaciones").

- *Hiperpotasemia*

Yasmin® 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. Yasmin® 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, p. ej. 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 en 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. Ya 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 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 Yasmin® 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 Yasmin® 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*

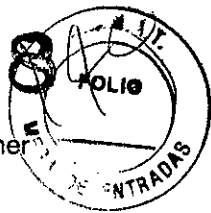
Los estudios sugieren un pequeño aumento en el riesgo relativo de desarrollar enfermedad de la vesícula biliar entre las usuarias de AOC.

- *Efectos Metabólicos sobre Hidratos de Carbono y Lípidos*

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

Considerar formas alternativas de anticoncepción para mujeres con dislipidemia no controlada.

Una pequeña proporción de las mujeres tendrán cambios lipídicos adversos, mientras toman



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 Yasmin® Metafolin® desarrolla nuevos episodios de cefalea que son recurrentes, persistentes o graves, evaluar la causa y suspender Yasmin® 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.

Los datos de diez ensayos clínicos de eficacia anticonceptiva para Yasmin (N=2467) muestran que el porcentaje de mujeres que tomaron Yasmin y experimentaron sangrado no programado disminuyó con el tiempo de 12% en el ciclo de 2 a 6% (ciclo 13). Un total de 25 personas sobre 3009 en los ensayos de Yasmin y Yasmin® Metafolin® (<1%) suspendió debido a quejas por hemorragia. Estas se describen como metrorragia, hemorragia vaginal, menorragia, metrorragia anormal por privación, y menometrorragia.

La duración media de los episodios de sangrado programado en la mayoría de los sujetos (86%-88%) fue de 4-7 días. Las mujeres que usan Yasmin® Metafolin® pueden experimentar ausencia de hemorragia por privación, incluso si no están embarazadas. Basado en los diarios de las pacientes de ensayos clínicos de anticoncepción con Yasmin, durante los ciclos 2 a 13, 1 a 11% de las mujeres experimentó ciclos sin hemorragia por privación. Algunas mujeres se enfrentan a la amenorrea pos-píldora u oligomenorrea, especialmente cuando dicha condición era pre-existente.

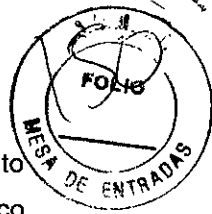
Si no se produce la hemorragia por privación, considere la posibilidad de embarazo. Si la paciente no se adhirió al régimen de dosificación prescrito (olvidó uno o más comprimidos activos o comenzó a tomarlos en un día posterior de lo que debía), considere la posibilidad de embarazo en el momento de 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.

VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTA
APODERADA

Uso de AOC Antes o Durante el Principio del Embarazo

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

4078



Estudios epidemiológicos extensos no han revelado un mayor riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que utilizaron anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco sugieren un efecto teratogénico cuando los AOC se toman inadvertidamente durante un embarazo temprano, sobre todo en lo que se refiere a anomalías cardíacas y defectos de reducción de extremidades. Interrumpir Yasmin® Metafolin® si se confirma el embarazo e iniciar un suplemento vitamínico prenatal con folato.

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 Yasmin® 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 completos, guiados por las contraindicaciones y las advertencias, y estos deben repetirse periódicamente. Una mujer que toma AOC debe tener una visita anual con su profesional de la salud para un chequeo debido a que pueden aparecer contraindicaciones (p.ej.: un ataque isquémico transitorio, etc) o factores de riesgo (p.el.: antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de los AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las recomendaciones prácticas establecidas y adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

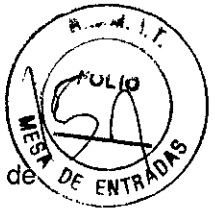
En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioletas mientras tomen AOC

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
CORPORA

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3650
VERONICA CASARGO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 19119

Página 18



Cada comprimido de color naranja con hormonas de este medicamento posee 45 mg de lactosa; cada comprimido de color naranja claro sin hormonas posee 48 mg de lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa, que siguen una dieta exenta de lactosa, deben de tener en cuenta esta cantidad.

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 reducirse, p.ej.: si la mujer olvida tomar los comprimidos con hormonas de color naranja (ver: "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), en caso de trastornos gastrointestinales (sección "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") durante la toma de comprimidos con hormonas de color naranja o si toma medicación concomitante (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de otros medicamentos sobre Yasmin® Metafolin®

Pueden ocurrir interacciones con fármacos inductores de las enzimas microsomales, las cuales pueden resultar en un incremento de la depuración de las hormonas sexuales y pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del 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 dura más que el de los comprimidos recubiertos de color naranja 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 AOC.

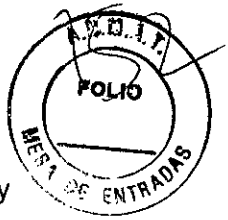
Sustancias que incrementan la depuración de los AOC (disminuyendo la eficacia de los AOC mediante la inducción enzimática): fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hypericum perforatum -hierba de San Juan-.

Sustancias con efectos variables en la depuración de los AOC: Cuando se co-administran con AOC, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágeno. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASANOVA
COORDINADORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 19

4078



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 los folatos por inhibición de la dihidrofolato reductasa humana (p. ej., metotrexato, trimetoprima, sulfasalazina y triamtereno) 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 (p. ej., itraconazol, voriconazol, fluconazol), el verapamilo, los antibióticos macrólidos (p. ej., 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 (p. ej.: ciclosporina) o disminuir (p. ej.: lamotrigina).

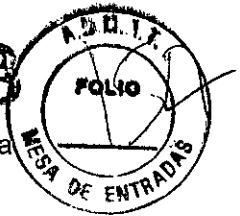
In vitro, la drospirenona es capaz de inhibir de manera débil a moderada las enzimas CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450.

Según estudios de interacción *in vivo* realizados con voluntarias usuarias de omeprazol, simvastatina o midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción clínicamente relevante entre DRSP 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 (p.ej., midazolam), mientras que las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP1A2 pueden incrementarse débilmente (p.ej., teofilina) o moderadamente (p.ej. melatonina y tizanidina).

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

4078



cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche.

Uso en pediatría y adolescencia

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

Uso en geriatría

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Yasmin® Metafolin® está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda. Ver 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 Yasmin son náuseas y dolor mamario. Se presentaron en > 6 % de las usuarias.

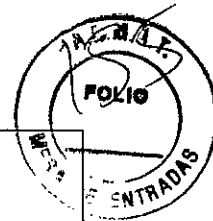
Las reacciones adversas graves son tromboembolismo arterial y venoso.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con Yasmin (N=4897) se resumen en la tabla siguiente. Las RA se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Las RA adicionales identificadas sólo durante los estudios de post comercialización, y para los que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER SVA.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 13119



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Raros	Desconocida
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional, Depresión/ humor, depresivo, Disminución y 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, Sangrado del aparato genital sin más especificación.		

Los eventos adversos en los estudios clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA. 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 con "Muy raros"

En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen 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

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

BAYER S.A.
VERÓNICA CASABUENA 23
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

4078



en la aparición de síntomas que se consideran relacionados con el grupo de los AOC (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 relación de 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 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 otosclerosis.
- En las 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)

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de Yasmin® Metafolin®, comprimidos recubiertos de color naranja con hormonas. Según la experiencia general con AOC, los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y, en niñas, hemorragia vaginal leve. No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

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 *Yasmin® 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:

En Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: TE (011) 4962-6666.

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

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

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
FARMACEUTICA
FARMACEUTICA
FARMACEUTICA

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 24
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13116



4078

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.

PRESENTACIÓN

Cada envase contiene: 1 blíster con 21 comprimidos recubiertos de color naranja con hormonas y 7 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

- aconsejar a las pacientes que el tabaquismo aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares graves por el uso de AOC, y que las mujeres mayores de 35 años de edad y que fuman no deben usar AOC.
- aconsejar a las pacientes que el aumento del riesgo de ETV en comparación con las no usuarias de AOC es máximo después de comenzar en forma inicial un AOC o reiniciar (tras un intervalo libre de comprimido de 4 semanas o más) el mismo o un AOC diferente.
- aconsejar a las pacientes acerca de la información con respecto al riesgo de ETV con AOC que contienen drospirenona frente a los AOC que contienen levonorgestrel o algunos otros progestágenos.
- aconsejar a las pacientes que Yasmin® Metafolin® no protege contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.
- aconsejar a las pacientes sobre las advertencias y precauciones asociadas con los AOC.
- asesorar a las pacientes acerca de que Yasmin® Metafolin® contiene drospirenona. Esta hormona puede aumentar el potasio. Las pacientes deben ser advertidas de informar a su profesional de salud si tienen enfermedad renal, hepática o suprarrenal debido a que el uso de Yasmin® Metafolin® en presencia de estas condiciones podría causar problemas graves del corazón o salud. También deben informar al médico si están actualmente en tratamiento diario y a largo plazo (AINes, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de la heparina o aldosterona) para alguna afección crónica.
- informar a las pacientes que Yasmin® Metafolin® no está indicado durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con Yasmin® Metafolin® instruir a la paciente para detener la ingesta. Sin embargo, las mujeres deben ser advertidas sobre la necesidad permanente de una ingesta suficiente de ácido fólico.

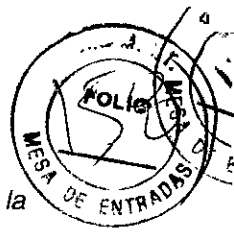
• aconsejar a las pacientes que tomen un comprimido al día por vía oral a la misma hora todos los días. Indique a las pacientes qué hacer en caso de olvidarse de tomar un

PLB_Yasmin Metafolin_CCDS07 + FDA_CC

Página 25
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTOR TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

VALERIA WILDE
FARMACÉUTICA
AP

4078



comprimido. Vea la sección "Si olvidó tomar Yasmin® Metafolin®" en "Información para la paciente"

- aconsejar a las pacientes para usar un método de respaldo o alternativo de anticoncepción cuando 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 naranja 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.
- aconsejar a las pacientes que informen si están tomando suplementos de folato. Yasmin® Metafolin® contiene el equivalente de 0,400 mg (400µg) de ácido fólico.
- aconsejar a las pacientes que mantengan la suplementación con folato si interrumpen Yasmin® Metafolin® durante el embarazo.

Elaborado por:

Bayer GmbH und Co. Prod. – 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° 57521

Versión: CCDS 07

Fecha de la última revisión:

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

VALERIA WILBERGEN
FARMACEUTICA
APODERADA