

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	YAZ®
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/AL con 24 comprimidos recubiertos y 4 placebos.
Titular del Registro Sanitario, país:	BAYER PHARMA AG, BERLÍN, ALEMANIA.
Fabricante, país:	SCHERING DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA., SAO PAULO, BRASIL.
Número de Registro Sanitario:	M-10-027-G03
Fecha de Inscripción:	1 de Febrero 2010
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Drospirenona	3,000 mg
Etinilestradiol 1 (como betatex clatrato)	0,020 mg
Lactosa monohidratada	48,1800 mg
Lactosa monohidratada (Placebo)	52,1455 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Anticonceptivo oral, con efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos también beneficiosos para las mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes.

Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral.

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

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación. Si cualquiera de estas condiciones apareciera por primera vez durante el uso de AOC, se debe suspender inmediatamente el producto.

Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (p.ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto de miocardio) o de un accidente cerebrovascular.

Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej. evento isquémico transitorio, angina de pecho).

La presencia de un (varios) factor(es) de riesgo severo(s) o múltiple(s) para trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.

Diabetes mellitus con síntomas vasculares.

Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.

Insuficiencia renal severa o fracaso renal agudo.

Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Embarazo conocido o sospechado.

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:

Lactancia. Usar con precaución en pacientes que padecen de diabetes, hipertensión, alteración valvular cardíaca, flebitis superficial, venas varicosas, epilepsia, jaquecas, fumadores, pacientes con sobrepeso.

Usar con cautela si el paciente o algún familiar padecen de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cáncer de mama, enfermedad hepática o de la vesícula biliar, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, lupus eritematoso sistémico, anemia falciforme o síndrome hemolítico urémico, angioedema hereditario.

Si el paciente presenta o ha presentado cloasma (parches de pigmentación pardo-amarilla en la piel).

Administrar con precaución si el paciente tiene algún problema de salud o empeoro después durante un embarazo o con el uso previo de hormonas sexuales.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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

Trastornos circulatorios

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

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

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

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

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

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

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

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

Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, inflamación y ligera decoloración azul de una extremidad; abdomen agudo.

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

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

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

La edad;

Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2);

Antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano o un progenitor a una edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;

Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es recomendable suspender el uso

del AOC (al menos cuatro semanas antes en caso de una cirugía programada) y no reanudarlo hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa.

Tabaquismo (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);

Dislipoproteinemia;

Hipertensión arterial;

Migraña;

Enfermedad valvular cardiaca;

Fibrilación auricular;

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

Tiene que considerarse el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre embarazo y lactancia ver la sección "Embarazo y lactancia").

Otras entidades médicas que se han asociado con eventos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser un pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para la interrupción inmediata del AOC.

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

Al considerar el riesgo/beneficio, el médico tiene que tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una entidad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de AOC de baja dosis (<0.05 mg de etinilestradiol).

Tumores

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.

En casos raros se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOC. En casos aislados, estos tumores han ocasionado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en la parte superior del abdomen, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

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

Otras condiciones

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

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los incrementos con relevancia clínica. El efecto antiminerlocorticoide de la drospirenona puede contrarrestar el aumento de la presión arterial inducido por el etinilestradiol observado en mujeres normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión arterial sostenida clínicamente significativa durante el uso de un AOC, es prudente que el médico suspenda el AOC y trate la hipertensión. Cuando se considere adecuado, puede reanudarse el uso del AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores normales de presión arterial.

Se ha informado que las siguientes condiciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como con el uso de AOC, pero la evidencia de una asociación con los AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

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

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (que contienen < 0.05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras toman AOC.

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

En ocasiones puede aparecer cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando AOC.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el uso de los AOC, es necesario realizar una historia médica y una exploración clínica completas, orientadas por las contraindicaciones (sección

"Contraindicaciones") y advertencias (sección "Advertencias"), y deben repetirse periódicamente. También es de importancia la evaluación médica periódica debido a que las contraindicaciones (p. ej. un evento isquémico transitorio, etc.) o los factores de riesgo (p. ej. antecedentes familiares de trombosis venosa o arterial) pueden aparecer por primera vez durante el uso de un AOC. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben basarse en las guías y normas establecidas y adaptarse a la situación individual de cada mujer, pero deben incluir generalmente una atención especial a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo citología del cuello uterino.

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

Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede reducirse en el caso de p. ej. comprimidos olvidados con cubierta pelicular de color rosa claro que contienen hormonas (sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), trastornos gastrointestinales (sección "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") durante la toma de comprimidos con cubierta pelicular de color rosa claro que contienen hormonas o el uso de medicación concomitante (sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Reducción del control del ciclo

Todos los AOC pueden producir sangrado irregular (manchado o sangrado intracíclico), especialmente durante los primeros meses de uso. Por tanto, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

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

En algunas mujeres puede no haber sangrado por privación durante la fase de comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas. Si se ha tomado el AOC conforme a las instrucciones descritas en la sección "Posología y método de administración", es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no se ha tomado el AOC conforme a estas instrucciones antes de la primera ausencia de sangrado por privación o si hay dos ausencias de sangrado por privación, hay que descartar un embarazo antes de seguir tomando el AOC.

Efectos indeseables:

Frecuentemente se ha observado sintomatología gripal (fiebre, escalofríos, cefalea, Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos reportados con más frecuencia con Yaz, cuando se utiliza como anticonceptivo oral o en el tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral, son náusea, dolor mamario, sangrado uterino inesperado y sangrado del aparato genital sin más especificación. Se presentaron en ≥ 3 % de las usuarias. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con Yaz, cuando se utiliza para el tratamiento del TDPM en mujeres que eligen usar anticoncepción oral, son náusea, dolor mamario y sangrado uterino inesperado. Se presentaron en $> 10\%$ de las usuarias.

Los eventos adversos serios son tromboembolismo arterial y venoso.

Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de EA reportados en ensayos clínicos con Yaz y Yaz Plus como anticonceptivos orales y Yaz en el tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral (N=3565), así como Yaz en el tratamiento de los síntomas del TDPM en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral (N= 289) se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de

cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$). EA adicionales identificados sólo durante la farmacovigilancia, y para los que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

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

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

Frecuencia estimada de estudios epidemiológicos que incluyen un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia se encontraba en el límite con Muy raras. En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen las entidades médicas siguientes:

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

^a La incidencia en ensayos evaluando el TDPM fue Muy frecuente $>10/100$

^b La incidencia en ensayos evaluando el TDPM fue Frecuente $\geq 1/100$

Para eventos tromboembólicos arteriales y venosos y migraña ver también las secciones

"Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

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 "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"):

Tumores

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama está aumentada de forma muy ligera entre usuarias de AOC. 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. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC.

Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras condiciones

Eritema nodular

Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando utilizan AOC)

Hipertensión arterial

Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con un AOC no resulta concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis

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

Trastornos de la función hepática

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)

Posología y método de administración:

¿Cómo tomar Yaz?

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 los comprimidos se olvidan o se toman incorrectamente.

Los comprimidos tienen que tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días a la misma hora aproximadamente y con un poco de líquido si es necesario. La toma de los comprimidos es continua. Se ha de tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se comienza el día después del último comprimido del envase anterior. El sangrado por privación empieza normalmente el día 2-3 después de haber empezado los comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas (última fila) y puede no haber finalizado antes de comenzar el próximo envase.

¿Cómo comenzar Yaz?

Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (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 su sangrado menstrual). Se puede comenzar los días 2-5, pero durante el

primer ciclo se recomienda usar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de toma de comprimidos.

Si antes ha usado un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC), anillo vaginal o parche transdérmico

La mujer debe empezar preferentemente con Yaz el día después del último comprimido que contiene hormonas de su AOC anterior, pero, como muy tarde, el día siguiente al intervalo normal de comprimidos sin hormonas o libre de comprimidos de su AOC previo. Si se ha usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a usar Yaz preferiblemente el día en que éstos se retiran, pero a más tardar cuando se debiera haber realizado la siguiente aplicación.

Antes ha usado un método con sólo progestágeno (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno

La mujer puede cambiar en cualquier día de la minipíldora (de un implante o del SIU el día que se retiren, de un inyectable cuando hubiera correspondido la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que use adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de toma de comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no tiene que tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre

Para las mujeres lactantes ver la sección "Embarazo y lactancia"

Se les debe aconsejar a las mujeres comenzar el día 21 a 28 después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se le debe aconsejar a la mujer usar adicionalmente un método de barrera durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos. Sin embargo, si ya hubiera tenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo antes de iniciar el uso del AOC o bien la mujer tiene que esperar a su primer periodo menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Se pueden ignorar los comprimidos olvidados con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos sin hormonas. Los siguientes consejos sólo se refieren al olvido de comprimidos con cubierta pelicular de color rosa claro que contienen hormonas:

Si la usuaria se retrasa menos de 12 horas en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si la usuaria se retrasa más de 12 horas en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede reducirse. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos puede regirse por las dos reglas básicas siguientes:

La toma de comprimidos no debe interrumpirse nunca durante más de 4 días

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

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

Día 1-7

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un

método de barrera, como un preservativo. Si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca esté de la fase de comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas, mayor es el riesgo de embarazo.

Día 8-14

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado los comprimidos correctamente en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si éste no es el caso, o si ha olvidado más de 1 comprimido, se le debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante 7 días.

Día 15-24

El riesgo de reducción de la seguridad es inminente debido a la cercanía de la fase de comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas. Sin embargo, ajustando la pauta 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 precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si éste no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual, hasta que se hayan tomado los comprimidos con cubierta pelicular de color rosa claro. Deben desecharse los 4 comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas. El envase siguiente se tiene que empezar inmediatamente. Es poco probable que la usuaria tenga sangrado por privación hasta el final de los comprimidos con cubierta pelicular de color rosa claro que contienen hormonas del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intracíclico.

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

Si la mujer olvidó comprimidos y posteriormente no tiene sangrado por privación en la fase de comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de un comprimido con cubierta pelicular de color rosa claro que contiene hormonas, es aplicable el consejo relativo al olvido de comprimidos, expuesto en la sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) adicional(es) necesario(s) de otro envase.

¿Cómo desplazar periodos o cómo retrasar periodos?

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase de Yaz sin tomar los comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas de su envase actual. La extensión puede tener la duración que la mujer desee hasta el final de los comprimidos con cubierta pelicular de color rosa claro del segundo envase. Durante la extensión, la mujer

puede experimentar sangrado intracíclico o manchado. A continuación, la toma regular de Yaz se reanuda después de la fase de comprimidos blancos sin hormonas.

Para desplazar sus periodos a un día de la semana distinto al que los tiene con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la próxima fase de comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas, tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga un sangrado por privación y experimentará sangrado intracíclico y manchado durante el segundo envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niñas y adolescentes

Yaz está sólo indicado después de la menarquia. No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis.

Pacientes geriátricas

No procede. Yaz no está indicado después de la menopausia.

Pacientes con insuficiencia hepática

Yaz está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas severas. Ver también las secciones "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas".

Pacientes con insuficiencia renal

Yaz está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal severa o fracaso renal agudo. Ver también las secciones "Contraindicaciones" y "Propiedades farmacocinéticas".

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de otros medicamentos sobre Yaz

Las interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los anticonceptivos orales 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. Con los fármacos inductores de las enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el periodo de administración concomitante del fármaco y durante 28 días después de su interrupción. Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben usar el método de barrera hasta 7 días después de la interrupción. Si el periodo durante el que se utiliza el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos con cubierta pelicular de color rosa claro que contienen hormonas del envase de AOC, se deben omitir los comprimidos con cubierta pelicular de color blanco sin hormonas y se debe comenzar el siguiente envase de AOC.

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

Inducción enzimática (aumento del metabolismo hepático): Se pueden producir interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, lo cual puede dar lugar a un aumento de la depuración de las hormonas sexuales (p. ej. fenitoína, barbituratos, primidona, carbamazepina, rifampicina y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan).

También se ha reportado que los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (p. ej. nevirapina) y de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir) y sus combinaciones aumentan potencialmente el metabolismo hepático.

Antibióticos (interferencia con la circulación enterohepática): Algunos informes clínicos sugieren que la circulación enterohepática de los estrógenos puede disminuir cuando se administran algunos antibióticos, los cuales pueden reducir las concentraciones de etinilestradiol (por ejemplo, penicilinas, tetraciclinas).

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

Los metabolitos principales de la drospirenona en el plasma humano son generados sin participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan el metabolismo de la drospirenona.

Efectos de los AOC sobre otros medicamentos

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

En base a los estudios de inhibición in vitro y a los estudios de interacción in vivo en mujeres voluntarias usando omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos.

Otras formas de interacción

Potasio sérico

Existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman los comprimidos de Yaz con cubierta pelicular de color rosa claro que contienen hormonas con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducido por su leve actividad antimineralocorticoide.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Yaz no está indicado durante el embarazo. Si quedara embarazada durante el tratamiento con Yaz, deberá interrumpirse su administración. Sin embargo, estudios epidemiológicos extensos no han revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en hijos de mujeres que utilizaron AOC antes del embarazo ni efectos teratogénicos cuando se tomaron AOC inadvertidamente durante la fase inicial del embarazo.

Los datos disponibles acerca del uso de Yaz durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones relativas a efectos negativos de Yaz sobre el embarazo, la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha no se dispone de datos epidemiológicos de interés.

Lactancia

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

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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.

Sobredosis:

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de los comprimidos de Yaz con cubierta pelicular de color rosa claro que contienen hormonas. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden

presentarse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos que contienen hormonas son: náusea, vómito y, en chicas jóvenes, ligero sangrado vaginal. No hay antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

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

Además de la protección anticonceptiva, los AOC tienen varias propiedades positivas que, junto a las propiedades negativas (ver "Advertencias" y "Reacciones secundarias y adversas"), pueden ser útiles en decidir el método de control de la natalidad. El ciclo es más regular y la menstruación es con frecuencia menos dolorosa y el sangrado es más ligero. Esto último puede ocasionar una disminución de la incidencia de deficiencia de hierro.

La drospirenona tiene propiedades beneficiosas además de la anticoncepción. La drospirenona tiene actividad antimineralocorticoide que puede prevenir el aumento de peso y otros síntomas causados por la retención de líquidos. Contrarresta la retención de sodio causada por los estrógenos, lo que da lugar a una muy buena tolerancia y tiene efectos positivos sobre el síndrome premenstrual (SPM). Se estudió Yaz en el TDPM con un intervalo reducido sin hormonas. El TDPM es una forma severa del SPM. En dos estudios controlados con placebo de fase 3 que incluían más de 500 sujetos, Yaz demostró superioridad clínica en el alivio de los síntomas del TDPM. En combinación con etinilestradiol, la drospirenona presenta un perfil lipídico favorable con aumento de la HDL. La drospirenona ejerce actividad antiandrogénica, lo que produce un efecto positivo sobre la piel y una reducción de las lesiones de acné y de la producción de sebo. Además, la drospirenona no contrarresta el aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol, la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

En dos estudios multicéntricos, en doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia y seguridad de Yaz como tratamiento del acné en mujeres con acné vulgar moderado, Yaz produjo efectos antiacnéicos clínicos y estadísticamente significativos sobre todos los objetivos principales de eficacia (lesiones inflamatorias, lesiones no inflamatorias, recuentos lesionales totales y número y porcentaje de sujetos con una calificación de "limpia" o "casi limpia" en la escala de evaluación global del investigador (ISGA)) y en la mayoría de los objetivos secundarios de eficacia.

La drospirenona carece de actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide. Esto, en combinación con las propiedades antimineralocorticoideas y antiandrogénicas, le da a la drospirenona un perfil bioquímico y farmacológico muy similar al de la hormona natural progesterona. Además de esto, hay evidencia de un riesgo reducido de cáncer endometrial y cáncer ovárico. Igualmente, se ha demostrado que los AOC de dosis más altas (0.05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad mamaria benigna y embarazo ectópico. Está pendiente de confirmar si esto también se aplica a los AOC de baja dosis.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Drospirenona

Absorción

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

Distribución

Después de la administración oral, los niveles séricos de drospirenona disminuyen en dos fases, las que se caracterizan por vidas medias de 1.6 ± 0.7 h y 27.0 ± 7.5 h, respectivamente. La drospirenona se une a la albúmina sérica y no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Sólo del 3 - 5 % de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión de la drospirenona a las proteínas del suero. El volumen aparente medio de distribución de la drospirenona es 3.7 ± 1.2 l/kg.

Metabolismo

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

Eliminación

La tasa de depuración metabólica de la drospirenona del suero es de 1.5 ± 0.2 ml/min/kg. La drospirenona se elimina sólo en cantidades traza de forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona se excretan en las heces y en la orina con un cociente de excreción de aproximadamente 1.2 a 1.4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 h.

Condiciones de estado estable

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

Poblaciones especiales

Efecto de la insuficiencia renal

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

Efecto de la insuficiencia hepática

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

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

no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los dos grupos de voluntarias. Incluso en presencia de diabetes y de tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer a la paciente a hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Se puede concluir que la drospirenona es bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

Grupos étnicos

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

Etinilestradiol

Absorción

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

Distribución

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, la fase de disposición terminal se caracteriza por una vida media de unas 24 horas. El etinilestradiol se une en gran medida, pero de forma no específica, a la albúmina sérica (aproximadamente 98.5 %) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 5 l/kg.

Metabolismo

El etinilestradiol está sujeto a conjugación presistémica, tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. La tasa de depuración metabólica de etinilestradiol es aproximadamente 5 ml/min/kg.

Eliminación

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

Condiciones de estado estable

Las condiciones de estado estable se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor de aproximadamente 1.4 a 2.1.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2015.

