

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	YASMIN®
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/AL con 21 comprimidos recubiertos.
Titular del Registro Sanitario, país:	Bayer Pharma AG, Alemania.
Fabricante, país:	Schering do Brasil Química e Farmacéutica Ltda., Brasil.
Número de Registro Sanitario:	M-03-156-G03
Fecha de Inscripción:	7 de noviembre de 2003.
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Drospirenona	3,0 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
Lactosa monohidrata	48,17 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Está indicado para ser utilizado por mujeres para prevenir el embarazo.

Contraindicaciones:

No prescriba Yasmin a mujeres que se sabe tienen lo siguiente:

Insuficiencia renal

Insuficiencia de glándulas suprarrenales (adrenal)

Un alto riesgo de enfermedades trombóticas arteriales o venosas. Los ejemplos incluyen a mujeres que se sabe que:

Fuman, si tienen más de 35 años [véase Advertencia en el recuadro y Advertencias y Precauciones.

Tienen trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, ahora o en el pasado véase Advertencias y Precauciones.

Tienen enfermedad cerebrovascular [véase Advertencias y Precauciones]

Tienen enfermedad arterial coronaria [véase Advertencias y Precauciones]

Tienen enfermedades trombogénicas valvulares o trombogénicas del ritmo del corazón (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con enfermedad valvular, o fibrilación auricular) [véase Advertencias y Precauciones]

Tienen hipercoagulopatías heredadas o adquiridas [véase Advertencias y Precauciones]

Tienen hipertensión no controlada [véase Advertencias y Precauciones]

Tienen diabetes mellitus con enfermedad vascular [véase Advertencias y Precauciones]

Tienen cefaleas con síntomas neurológicos focales o tienen cefaleas migrañosas con o sin aura si tienen más de 35 años [véase Advertencias y Precauciones]

Sangrado uterino anormal no diagnosticado [véase Advertencias y Precauciones]

Cáncer de mama u otro cáncer sensible al estrógeno o la progestina, ahora o en el pasado [véase Advertencias y Precauciones]

Tumor hepático (benigno o maligno) o enfermedad hepática [véase Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas]

Embarazo, porque no hay razón para utilizar AOC durante el embarazo [véase Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas]

Precauciones:

Suspenda Yasmin si ocurren eventos trombóticos arteriales o venosos (VTE). Con base en la información actualmente disponible sobre Yasmin, los AOC que contienen DRSP podrían relacionarse con un riesgo mayor de tromboembolia venosa

(TEV) que los AOC que contienen progestinas como levonorgestrel o algunas otras. Los estudios epidemiológicos que comparan el riesgo de TEV notificaron que el riesgo abarcó desde **ningún** incremento a un incremento tres veces **mayor**. Antes de iniciar con el consume de Yasmin en una Nueva consumidora de AOC o en alguna mujer que cambie **desde** un anticonceptivo que no contenga DRSP, deben considerarse los riesgos y beneficios de un AOC que contiene DRSP dado el caso de riesgo de TEV.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los factores de riesgo conocidos de TEV incluyen tabaquismo, obesidad y antecedentes familiares de TEV, además de otros factores que contraindican el uso de AOC (ver contraindicaciones (4)). Diversos estudios han comparado el riesgo de TEV en consumidoras de Yasmin con el riesgo de consumidoras de otros AOC, incluyendo AOC que contienen levonorgestrel. Se resume en la Tabla 1 los AOC que las agencias regulatorias requirieron o patrocinaron.

Tabla1: Estimaciones (Índices de Riesgo) del riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias actuales de Yasmin versus usuarias de anticonceptivos orales que contienen otras progestinas

Estudio Epidemiológico (Autor, Año de Publicación) Población Estudiada	Producto Comparador (todos son AOC de dosis baja; con ≤ 0.04 mg de EE)	Cociente de Riesgos Instantáneos (CRI) (IC de 95%)
i3 Ingenix (Seeger 2007) Iniciadoras, incluyendo las nuevas consumidoras ^a	Todos los AOC disponibles en los EE.UU durante la realización del estudio ^b	CRI: 0.9 (0.5-1.6)
EURAS (Dinger 2007) Iniciadoras, incluyendo las nuevas consumidoras ^a	Todos los AOC disponibles en Europa durante la realización del estudio ^c Levonorgestrel/EE	CRI: 0.9 (0.6-1.4) CRI: 1.0 (0.6-1.8)
“Estudio financiado por la FDA” (2011) Nuevas consumidoras ^a	Otros AOC disponibles durante el transcurso del estudio ^d Levonorgestrel/0.03 mg EE	CRI: 1.8 (1.3-2.4) CRI: 1.6 (1.1-2.2)
Todas las consumidoras (es decir, inicio y continuación del uso del anticonceptivo hormonal combinado del estudio)	Otros AOC disponibles durante el transcurso del estudio ^d Levonorgestrel/0.03 mg EE	CRI: 1.7 (1.4-2.1) CRI: 1.5 (1.2-1.8)

“Nuevas consumidoras” – sin uso de anticonceptivo hormonal combinado durante por lo menos 6 meses previos.

Incluye AOC de dosis baja que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, norgestrel, medroxiprogesterona, o diacetato de etinodiol

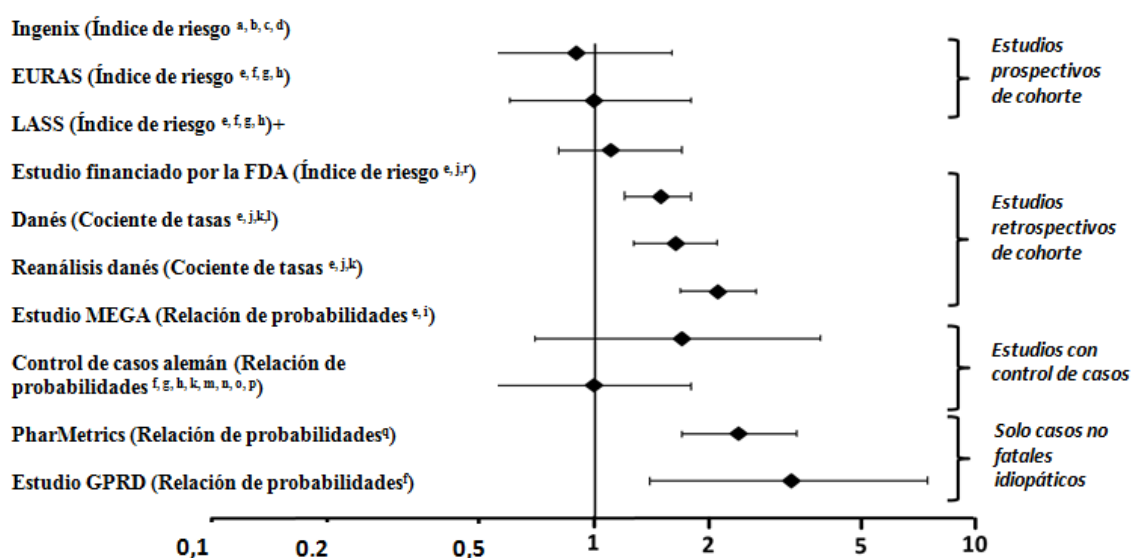
Incluye AOC de dosis baja que contienen las siguientes progestinas: levonorgestrel, desogestrel, dienogest, acetato de clormadinona, gestodeno, acetato de ciproterona, norgestimato, o noretindrona.

Incluye AOC de dosis baja que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretindrona, o levonorgestrel

Además de estos “estudios regulatorios” se llevaron a cabo otros estudios de diversos diseños. En general, existen dos estudios prospectivos de cohortes (ver Tabla 1): el estudio de seguridad posterior a la aprobación de EE.UU. Ingenix [Seeger 2007], el estudio de seguridad posterior a la aprobación de Europa EURAS (European Active Surveillance Study,

Estudio europeo de vigilancia activa) [Dinger 2007]. El estudio complementario EURAS, Estudio de Vigilancia Activa a Largo Plazo (LASS), no inscribió sujetos adicionales, pero continuó evaluando el riesgo de TEV. Existen tres estudios retrospectivos de cohorte: un estudio en EE.UU financiado por la FDA (ver Tabla 1), y dos de Dinamarca [Lidegaard 2009, Lidegaard 2011]. Existen dos estudios con control de casos: el análisis del estudio holandés MEGA [van Hylckama Vlieg 2009] y el estudio alemán con control de casos [Dinger 2010]. Existen dos estudios de control de casos localizados que evaluaron el riesgo de TEV idiopática reversible: 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 TEV con Yasmin en relación a AOC que contienen LNG (riesgo ajustado[#])



Las relaciones de riesgo exhibidas en escala logarítmica: relación de riesgo < 1 indica un riesgo menor de TEV para DRSP, > 1 indica un riesgo mayor de TEV para DRSP.

*“Otros AOC” comparadores, incluidos los AOC que contienen LNG

† LASS es una extensión del estudio EURAS.

#Algunos factores de ajustes aparecen indicados en letras en superíndice: a) En la actualidad fuma mucho, b) hipertensión arterial, c) obesidad, d) antecedentes familiares, e) edad, f) IMC (Índice de masa corporal), g) duración del uso, h) antecedentes de TEV, i) período de inclusión, j) año calendario, k) educación, l) período de uso, m) paridad, n) enfermedad crónica, o) medicación concomitante, p) tabaquismo, q) duración de la exposición, r) centro

(Referencias: Ingenix [Seeger 2007]¹, EURAS (Estudio europeo de vigilancia activa) [Dinger 2007]², LASS (Estudio de vigilancia activa a largo plazo) [Dinger, documento no publicado en archivo], estudio financiado por la FDA [Sidney 2011]³, Danish [Lidegaard 2009]⁴, Danish re-analysis [Lidegaard 2011]⁵, estudio MEGA [van Hylckama Vlieg 2009]⁶, estudio alemán con control de casos [Dinger 2010]⁷, PharMetrics [Jick 2011]⁸, estudio GPRD [Parkin 2011]⁹)

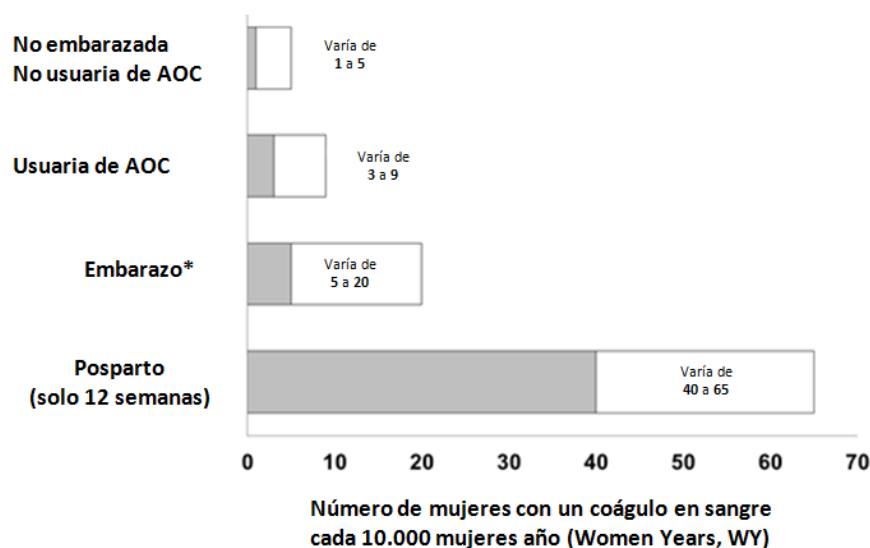
Aunque los índices absolutos de TEV aumentan para consumidoras de anticonceptivos hormonales en comparación con las no consumidoras, los índices durante el embarazo son incluso más altos, en especial, durante el periodo postparto (ver Figura 2). El riesgo de VTE en mujeres que usan AOC ha sido estimado en 3 a 9 de cada 10,000 años-mujer. El riesgo

de VTE es mayor durante el primer año de uso. Los datos de un estudio prospectivo de cohorte de seguridad grande, de varios AOC, sugieren que este aumento en el riesgo, en comparación con la de 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 VTE está presente después de iniciar un AOC por primera vez o reiniciar (después de un intervalo libre de píldoras de 4 semanas o más) el AOC mismo o uno diferente.

El riesgo de enfermedad tromboembólica debido a los anticonceptivos orales desaparece gradualmente después de suspender el uso de AOC. La figura 2 muestra el riesgo de desarrollar una TEV en mujeres que no se encuentran embarazadas y que no consumen anticonceptivos orales, en mujeres que consumen anticonceptivos orales, en embarazadas y en mujeres que se encuentran en el periodo postparto.

Poner en perspectiva el riesgo de desarrollar una TEV: Si se da seguimiento durante un año a 10,000 mujeres que no se encuentran embarazadas y que no consumen anticonceptivos orales, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollará una TEV.

Figura 2: Posibilidad de desarrollo de una TEV



* Datos sobre embarazos basados en la duración real del embarazo en los estudios de referencia. Según el supuesto del modelo que establece que la duración del embarazo es de nueve meses, la tasa es de 7 a 27 cada 10.000 WY.

De ser posible, suspender Yasmin al menos 4 semanas antes de y durante 2 semanas después de cirugía mayor u otras cirugías que se sabe que tienen un riesgo elevado de tromboembolismo.

Inicie Yasmin 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 posparto, mientras que el riesgo de ovulación aumenta después de la tercera semana posparto.

El uso de AOC también aumenta el riesgo de trombosis arterial, tales como accidentes cerebrovasculares e infartos al miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo para estos eventos. Los AOC han demostrado que aumentan tanto los riesgos relativos y atribuibles de eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos), aunque, en general, el riesgo es mayor entre mujeres hipertensas mayores (>35 años de edad) que también fuman. Los AOC también aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres con otros factores de riesgo subyacentes.

Los anticonceptivos orales deben utilizarse con cuidado en mujeres con factores de riesgo

de enfermedades cardiovasculares. Suspenda Yasmin si hay una pérdida inexplicable de visión, proptosis, diplopía, papiledema, o lesiones retinales vasculares. Evaluar en busca de trombosis venosa retinal inmediatamente. [Ver Reacciones Adversas]

Hipercalcemia

Yasmin contiene 3 mg de progestina DRSP, que tiene actividad antimineralocorticoide, incluyendo el potencial de hipercalcemia en pacientes de alto riesgo, comparable a una dosis de 25 mg de espironolactona. Yasmin no debe utilizarse en pacientes con condiciones que predisponen a hipercalcemia (es decir, insuficiencia renal, insuficiencia hepática e insuficiencia suprarrenal). Las mujeres que reciben tratamiento diario y a largo plazo para enfermedades crónicas o enfermedades con medicamentos que pueden aumentar la concentración sérica de potasio deben tener su concentración sérica de potasio monitoreada durante el primer ciclo de tratamiento. Los medicamentos que pueden aumentar la concentración sérica de potasio incluyen los inhibidores ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, heparina, antagonistas de la aldosterona y AINEs. Considerar el control de la concentración sérica de potasio en pacientes de alto riesgo que toman un potente inhibidor de CYP3A4 a largo plazo y en forma concomitante. Potentes inhibidores de CYP3A4 son los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa del VIH/VHC (p. ej., indinavir, boceprevir), y claritromicina [ver Farmacología clínica (12.3)].

Carcinoma de las Mamas y Órganos Reproductivos

Las mujeres que actualmente tienen o han tenido cáncer de mama no deben utilizar Yasmin ya que el cáncer de mama es un tumor sensible a hormonas.

Hay evidencia sustancial de que los AOC no aumentan la incidencia de cáncer de mama. Aunque algunos estudios anteriores han sugerido que los AOC pueden aumentar la incidencia de cáncer de mama, los estudios más recientes no han confirmado estos hallazgos.

Algunos estudios sugieren que los AOC se asocian con un aumento en el riesgo de cáncer de cuello uterino o neoplasia intraepitelial. Sin embargo, existe controversia sobre el grado en que estos resultados pueden deberse a diferencias en el comportamiento sexual y otros factores.

Enfermedad Hepática

Suspenda Yasmin si se presenta ictericia. Las hormonas esteroideas pueden ser mal metabolizadas en pacientes con insuficiencia hepática. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de AOC hasta que los marcadores de la función hepática regresen a lo normal y la causación por AOC haya sido excluida.

Los adenomas hepáticos están relacionados con el uso de AOC. Una estimación del riesgo atribuible es de 3.3 casos/100,000 usuarias de AOC. La ruptura de los adenomas hepáticos puede causar la muerte debido a hemorragia intra-abdominal.

Los estudios han mostrado un aumento en el 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.

La colestasis relacionada con anticonceptivos orales puede ocurrir en mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con el embarazo. Las mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con AOC pueden tener condición recurrente con el uso subsecuente de AOC.

Presión Arterial Alta

Para las mujeres con hipertensión bien controlada, controle la presión arterial y suspenda

Yasmin si la presión arterial aumenta significativamente. Las mujeres con hipertensión no controlada o hipertensión con enfermedad vascular no deben usar AOC.

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

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 los Carbohidratos y Lípidos:

Vigilar con cuidado a las mujeres prediabéticas y diabéticas que toman Yasmin. Los AOC pueden disminuir la tolerancia a la glucosa de forma relacionada con la dosis.

Considere un método anticonceptivo alternativo para mujeres con dislipidemia no controlada. Una pequeña proporción de las mujeres tendrán cambios lipídicos adversos mientras toman AOC.

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

Cefalea

Si una mujer que toma Yasmin desarrolla nuevos dolores de cabeza que son recurrentes, persistentes o severos, evaluar la causa y suspender Yasmin si está indicado. Un aumento en la frecuencia o severidad 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 ocurre sangrado y manchado no programado (intracíclico) en pacientes con AOC, especialmente durante los tres primeros meses de uso. Si el sangrado persiste o se produce después de ciclos previamente regulares, buscar causas como el embarazo o malignidad. 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 (N=2,467) muestran que el porcentaje de mujeres que tomaron Yasmin y experimentaron sangrado no programado disminuyó con el tiempo de un 12% en el ciclo 2 a 6% (ciclo 13). Un total de 24 sujetos de los 2,837 en los ensayos de Yasmin (<1%) suspendió debido a las quejas de sangrado. Estas se describen como metrorragia, hemorragia vaginal, menorragia, metrorragia de privación anormal, y menometrorragia.

La duración media de episodios de sangrado programados en la mayoría de los sujetos (86%-88%) fue de 4-7 días. Las mujeres que utilizan Yasmin pueden experimentar ausencia de sangrado por privación, incluso si no están embarazadas. Con base en los diarios de los sujetos en los ensayos de eficacia anticonceptiva, durante los ciclos 2-13, 1-11% de las mujeres por ciclo no experimentaron sangrado por privación. Algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea post-píldora, especialmente cuando tal condición era pre-existente.

Si no se produce el sangrado por privación, considere la posibilidad de embarazo. Si la paciente no sigue el calendario de dosificación prescrito (no toma uno o más comprimidos o comienza a tomarlos un día más tarde de lo que debería), considere la posibilidad de embarazo en el momento de la primera falta y tome las medidas diagnósticas apropiadas. Si la paciente se ha adherido al régimen prescrito y pierde dos periodos consecutivos, descarte el embarazo.

Uso de AOC Antes o Durante el Embarazo Temprano

Los estudios epidemiológicos extensos no han revelado un mayor riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que han utilizado anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco sugieren un efecto teratogénico cuando los AOC se toman inadvertidamente durante el embarazo, sobre todo en cuanto se refiere a las anomalías cardíacas y defectos de reducción de extremidades.

La administración de anticonceptivos orales para inducir sangrado por privación no debe ser utilizado como una prueba para el embarazo [véase Uso en Poblaciones Específicas].

Depresión

Las mujeres con un historial de depresión deben ser cuidadosamente observadas y suspender Yasmin si se repite la depresión en un grado grave.

Interferencia con las 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 proteínas de unión. Las mujeres en terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden requerir dosis más altas de la hormona tiroidea ya que las concentraciones séricas de globulina vinculante a tiroides aumenta con el uso de los AOC [véase Interacciones Medicamentosas].

DRSP provoca un aumento en la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática inducida por su leve actividad antimineralocorticoide.

Monitoreo

Una mujer que toma AOC debe tener una visita anual con su médico para un chequeo de la presión arterial y de otra asistencia sanitaria indicada.

Otras Condiciones

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 ultravioleta mientras tomen AOC.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas graves con el uso de los AOC se discuten en otras partes de la etiqueta:

Eventos cardiovasculares graves y accidente cerebrovascular [véase la Advertencia en Cuadro y Advertencias y precauciones]

Eventos vasculares [véase Advertencias y Precauciones]

Enfermedad hepática [véase Advertencias y Precauciones]

Las reacciones adversas comúnmente reportadas por las usuarias de AOC son:

Sangrado uterino irregular

Náuseas

Sensibilidad en las mamas

Cefalea

Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas no pueden compararse directamente con los índices en

otros ensayos clínicos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos presentados reflejan la experiencia con el uso de Yasmin (3 mg DRSP/0.03 mg EE) en los estudios adecuados y bien controlados para la anticoncepción (N=2,837). El estudio clínico pivote de EE.UU. (N=326) fue un ensayo multicéntrico, de etiqueta abierta en mujeres sanas de 18-35 años de edad que fueron tratadas durante un máximo de 13 ciclos.

El segundo estudio pivote (N=442) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta europeo comparativo de Yasmin vs. 0.150 mg de desogestrel/0.03 mg EE conducido en mujeres sanas de 17-40 años de edad que fueron tratadas durante un máximo de 26 ciclos.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$ de las usuarias) fueron: síndrome premenstrual (13.2%), cefalea/migraña (10.7%), dolor/sensibilidad/molestias en las mamas (8.3%), náuseas/vómito (4.5%), dolor/malestar/sensibilidad abdominal (2.3%) y cambios en el estado de ánimo (depresión, depresión del estado de ánimo, irritabilidad, cambios de humor, estado de ánimo alterado y labilidad afectiva (2.3%).

Reacciones adversas ($\geq 1\%$) que Provocan la Suspensión del Estudio:

De 2,837 mujeres, el 6.7% se retiró de los ensayos clínicos debido a una reacción adversa; la reacción adversa más frecuente que provocó el retiro fue la cefalea/migraña (1.5%).

Reacciones Adversas Serias:

La depresión, embolismo pulmonar, erupción cutánea tóxica y leiomioma uterino.

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Yasmin. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las reacciones adversas, incluyendo muertes, se agrupan en Clases de Sistema Orgánico y ordenadas por frecuencia.

Trastornos vasculares: Eventos tromboembólicos venosos y arteriales (incluyendo embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis intracardiaca, trombosis intracraneal del seno venoso, trombosis del seno sagital, oclusión de la vena retinal, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), hipertensión.

Trastornos hepatobiliares: Enfermedad de la vesícula biliar

Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hipercalcemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Cloasma

Posología y método de administración:

Cómo Tomar Yasmin

Tomar un comprimido por vía oral a la misma hora cada día. La tasa de fallo puede aumentar cuando los comprimidos se olvidan o se toman incorrectamente.

Para alcanzar la máxima efectividad anticonceptiva, Yasmin debe tomarse como se indica, en el orden indicado en el empaque blíster. Los comprimidos individuales olvidados deben tomarse tan pronto como se recuerde.

Como Iniciar Yasmin

Instruya a la paciente para comenzar a tomar Yasmin ya sea en el primer día de su periodo menstrual (Inicio en el Día 1) o el primer domingo después del inicio de su periodo menstrual (Inicio en Domingo).

Inicio en el Día 1

Durante el primer ciclo de uso de Yasmin, instruya a la paciente a tomar un comprimido de Yasmin diariamente, comenzando en el Día 1 de su ciclo menstrual. (El primer día de menstruación es el Día 1). Debe tomar un comprimido de Yasmin cada día por 21 días consecutivos. Yasmin debe tomarse en el orden indicado en el envase, a la misma hora cada día, preferiblemente después de la cena o antes de acostarse con un poco de líquido, según sea necesario. Yasmin puede tomarse independientemente de las comidas. Si Yasmin se toma por primera vez después del primer día del ciclo menstrual, no debe ser considerado eficaz como anticonceptivo hasta después de los primeros 7 días consecutivos de administración del producto. Instruya a la paciente a utilizar un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días. La posibilidad de ovulación y concepción antes del inicio del medicamento debe tomarse en cuenta.

Inicio en Domingo

Durante el primer ciclo de uso de Yasmin, instruya a la paciente a tomar un comprimido de Yasmin diariamente, comenzando en el primer domingo después del inicio de su ciclo menstrual. Debe tomar un comprimido de Yasmin cada día por 21 días consecutivos. Yasmin debe tomarse en el orden indicado en el envase, a la misma hora cada día, preferiblemente después de la cena o antes de acostarse con un poco de líquido, según sea necesario. Yasmin puede tomarse independientemente de las comidas. Yasmin no debe ser considerado eficaz como anticonceptivo hasta después de los primeros 7 días consecutivos de administración del producto. Instruya a la paciente a utilizar un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días. La posibilidad de ovulación y concepción antes del inicio del medicamento debe tomarse en cuenta.

La paciente debe comenzar su siguiente régimen y todos los regímenes posteriores de 21 días de Yasmin en el mismo día de la semana en el que comenzó su primer régimen, siguiendo el mismo horario. Ella debe comenzar a tomar sus comprimidos al día siguiente del último día de descanso, independientemente de si ha ocurrido o no un período menstrual o si está todavía en progreso. Cada vez que un ciclo subsecuente de Yasmin se inicie después del día posterior al último día de descanso, la paciente debe usar otro método anticonceptivo hasta que haya tomado una Yasmin diaria durante siete días consecutivos.

El envase de Yasmin contiene 21 comprimidos recubiertos, en el envase cada comprimido recubierto está marcado con el día de la semana en que lo debe tomar. Tome el comprimido recubierto 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 21 comprimidos recubiertos. Durante los próximos 7 días no toma ningún comprimido recubierto. Un periodo comenzará durante estos 7 días (el sangrado por privación). Normalmente comenzará el día 2-3 después del último comprimido recubierto de Yasmin. Empiece a tomar su próximo envase el día después del intervalo de 7 días sin toma de comprimidos, incluso si su periodo continúa. Esto significa que siempre comenzará un nuevo envase el mismo día de la semana y también que tendrá el sangrado por privación aproximadamente los mismos días, cada mes.

Cuando haga el cambio de una píldora anticonceptiva diferente

Cuando se haga el cambio de otra píldora anticonceptiva, Yasmin debe iniciarse en el mismo día en que se habría iniciado un nuevo paquete del anticonceptivo oral anterior.

Cuando se haga el cambio de un método diferente a píldora anticonceptiva

Cuando se haga el cambio de un parche transdérmico o anillo vaginal, Yasmin debe iniciarse cuando sea el tiempo en que se habría hecho la próxima aplicación. Cuando se haga el cambio de una inyección, Yasmin debe iniciarse cuando se tendría que haber aplicado la siguiente dosis. Cuando se haga el cambio de un anticonceptivo o implante intrauterino, Yasmin debe iniciarse en el día en que fue retirado.

Usualmente ocurre un sangrado por privación en los 3 días posteriores al último comprimido. Si ocurre manchado o sangrado intracíclico mientras se toma Yasmin, indique al paciente que siga tomando Yasmin mediante el régimen descrito anteriormente. Oriente a la mujer que este tipo de sangrado suele ser transitorio y sin importancia; sin embargo, comuníquese que si el sangrado es persistente o prolongado, debe consultar a su médico.

Aunque la aparición de embarazo es baja si se toma Yasmin de acuerdo con las instrucciones, si no se produce el sangrado por privación, considere la posibilidad de embarazo. Si el paciente no sigue el calendario de dosificación prescrito (no toma uno o más comprimidos o comienza a tomarlos un día más tarde de lo que debería), considere la posibilidad de embarazo en el momento de la primera falta y tome las medidas diagnósticas apropiadas. Si la paciente se ha adherido al régimen prescrito y pierde dos periodos consecutivos, descarte el embarazo. Suspenda Yasmin si se confirma el embarazo.

El riesgo de embarazo aumenta con cada comprimido no tomado. Para instrucciones adicionales al paciente sobre píldoras no tomadas, vea la sección “QUÉ HACER SI SE OLVIDA UNA PILDORA” en el prospecto. Si ocurre sangrado intracíclico después de los comprimidos no tomados, es usualmente transitorio y no tiene consecuencias.

Para las mujeres después del parto que no amamantan o después de un aborto en el segundo trimestre, comience Yasmin no antes de las 4 semanas posparto, debido al aumento del riesgo de tromboembolismo. Si la paciente comienza Yasmin posparto y aún no ha tenido un periodo, evaluar la posibilidad de un posible embarazo, y comuníquese utilizar un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado Yasmin durante 7 días consecutivos.

Consejo en Caso de Molestias Gastrointestinales

En caso de vómitos severos o diarrea, la absorción puede no ser completa y deberán tomarse medidas anticonceptivas adicionales. Si el vómito ocurre durante las 3-4 horas posteriores a la toma del comprimido, esto puede ser considerado como un comprimido no tomado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Consulte la etiqueta de todos los medicamentos utilizados concurrentemente para obtener más información acerca de las interacciones con los anticonceptivos hormonales o la posibilidad de alteraciones enzimáticas.

Efectos de Otros Medicamentos sobre los Anticonceptivos Orales Combinados

Sustancias que disminuyen la eficacia de los AOC: Los medicamentos o productos herbales que inducen ciertas enzimas, incluyendo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pueden disminuir la eficacia de los AOC o incrementar el sangrado intracíclico. Algunos medicamentos o productos herbales que pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales incluyen fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentan, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, topiramato y productos que contengan hierba de San Juan. Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del método anticonceptivo. Asesorar a las mujeres que usen un método anticonceptivo alternativo o de respaldo cuando se utilizan inductores enzimáticos con los AOC, y para continuar con la anticoncepción de respaldo durante 28 días después de suspender el inductor enzimático para garantizar la fiabilidad anticonceptiva.

Sustancias que aumentan las concentraciones plasmáticas de AOC: La co-administración de atorvastatina y ciertos AOC que contienen EE aumenta los valores de ABC (Área Bajo la Curva) para EE en aproximadamente un 20%. El ácido ascórbico y el paracetamol pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de EE, posiblemente mediante la inhibición de la conjugación.

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol), el verapamilo, los macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o de la progestina o de ambos. En un estudio de interacción medicamentosa llevado a cabo en mujeres premenopáusicas, la coadministración una vez al día de comprimidos que contienen 3 mg de DRSP/0,02 mg de EE con un potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol 200 mg dos veces al día durante 10 días produjo un aumento moderado de la exposición sistémica a DRSP. La exposición a EE se vio levemente aumentada [ver Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

Inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/Virus de la hepatitis C (VHC) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Se han observado cambios significativos (aumento o disminución) en las concentraciones plasmáticas de estrógeno y progestina en algunos casos de co-administración con los inhibidores de la proteasa del VIH/VHC o con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Antibióticos: Se han reportado casos de embarazo mientras se toman anticonceptivos hormonales y antibióticos, pero los estudios de farmacocinética clínica no han mostrado efectos consistentes de los antibióticos sobre las concentraciones plasmáticas de los esteroides sintéticos.

Efectos de los Anticonceptivos Orales Combinados sobre Otros Medicamentos

Los AOC que contienen EE pueden inhibir el metabolismo de otros compuestos. Los AOC han demostrado disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones; por lo tanto, pueden ser necesarios ajustes de la dosis de lamotrigina. Consulte la etiqueta del medicamento concurrentemente utilizado para obtener más información sobre las interacciones con los AOC o el potencial de alteraciones enzimáticas.

Aumento de las concentraciones plasmáticas de las enzimas de CYP450 debido a los AOC: En estudios clínicos, la administración de un anticonceptivo hormonal que contiene EE no produjo ningún aumento o solo un débil aumento en las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 (p. ej., midazolam) mientras que los sustratos de CYP2C19 (p. ej., omeprazol y voriconazol) y los sustratos de CYP1A2 (p. ej., teofilina y tizanidina) pueden presentar un aumento débil o moderado.

Los estudios clínicos no indicaron un potencial inhibitorio de DRSP hacia las enzimas del CYP a concentraciones clínicamente relevantes [véase Farmacología Clínica].

Las mujeres en terapia de reemplazo de hormona tiroidea pueden requerir dosis más altas de la hormona tiroidea ya que las concentraciones séricas de globulina de unión a tiroides aumentan con el uso de los AOC.

Potencial para Aumentar la Concentración Sérica de Potasio: Existe la posibilidad de un aumento en la concentración de potasio sérico en mujeres que toman Yasmin con otros medicamentos que pueden aumentar la concentración sérica de potasio [véase Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica].

Interferencia con las Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, tales como factores de coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa, y proteínas de unión. DRSP provoca un aumento en la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática inducida por su leve actividad antimineralocorticoide [véase Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas].

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Hay poco o ningún aumento del riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que utilizan AOC inadvertidamente durante el embarazo temprano. Los estudios epidemiológicos y los metanálisis no han encontrado un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento genitales o no genitales (incluyendo anomalías cardíacas y defectos de la reducción de extremidades) tras la exposición a dosis bajas de AOC antes de la concepción o durante el embarazo temprano.

La administración de AOC para inducir sangrado por privación no debe ser utilizado como una prueba para el embarazo. Los AOC no deben utilizarse durante el embarazo para tratar la amenaza de aborto o aborto habitual.

Las mujeres que no amamantan pueden comenzar los AOC no antes de cuatro semanas posparto.

Madres Lactantes

Cuando sea posible, asesore a la madre lactante utilizar otras formas de anticoncepción hasta que destete a su hijo. Los AOC que contienen estrógeno pueden reducir la producción de leche en las madres lactantes. Esto es menos probable que se produzca una vez que la lactancia esté bien establecida; sin embargo, puede ocurrir en cualquier momento en algunas mujeres. Pequeñas cantidades de esteroides y/o metabolitos de los anticonceptivos orales están presentes en la leche materna.

Después de la administración oral de Yasmin, aproximadamente el 0.02% de la dosis de DRSP se excretó en la leche materna de las mujeres posparto en 24 horas. Esto se traduce en una dosis diaria máxima de aproximadamente 0.003 mg de DRSP en un lactante.

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 ha habido reportes de efectos adversos graves por sobredosis, incluyendo la ingestión por niños. La sobredosis puede causar sangrado por privación en las mujeres y náuseas.

DRSP es un análogo de la espironolactona con propiedades antimineralocorticoides. La concentración sérica de potasio y sodio, y la evidencia de acidosis metabólica, deben ser vigiladas en los casos de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

La drospirenona es un análogo de la espironolactona con actividad antimineralocorticoide. El estrógeno en Yasmin es etinilestradiol (EE).

No se condujeron estudios farmacodinámicos específicos con Yasmin.

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

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de DRSP de un solo comprimido es de aproximadamente 76%. La biodisponibilidad absoluta de EE es de aproximadamente 40% como resultado de la conjugación pre-sistémica y el metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad absoluta de Yasmin, que es un comprimido de combinación de DRSP y EE, no ha sido evaluada. Las concentraciones séricas de DRSP y EE alcanzaron niveles máximos a las 1-2 horas después de la administración de Yasmin.

La farmacocinética de drospirenona es proporcional a la dosis después de dosis individuales

en el intervalo de 1-10 mg. Después de la administración diaria de Yasmin, se observaron concentraciones de DRSP en estado estable después de 8 días. Hubo una acumulación de alrededor de 2 a 3 veces en la $C_{\max}$ sérica y los valores de AUC (0-24h) de DRSP después de la administración de múltiples dosis de Yasmin (véase la Tabla 2).

Para EE, se reportan condiciones en estado estable durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento. Después de la administración diaria de Yasmin, los valores séricos de $C_{\max}$ y AUC (0-24h) de EE se acumulan en un factor de aproximadamente 1.5 a 2 (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Parámetros Farmacocinéticos Promedio de Yasmin (DRSP 3 mg y EE 0.03 mg)

DRSP					
Valores Promedio (% CV)					
Ciclo / Día	Número de Sujetos	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC(0-24h) (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1/1	12	36.9 (13)	1.7 (47)	288 (25)	NA
1/21	12	87.5 (59)	1.7 (20)	827 (23)	30.9 (44)
6/21	12	84.2 (19)	1.8 (19)	930 (19)	32.5 (38)
9/21	12	81.3 (19)	1.6 (38)	957 (23)	31.4 (39)
13/21	12	78.7 (18)	1.6 (26)	968 (24)	31.1 (36)
EE					
Valores Promedio (% CV)					
Ciclo / Día	Número de Sujetos	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC(0-24h) (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1/1	11	53.5 (43)	1.9 (45)	280 (87)	NA
1/21	11	92.1 (35)	1.5 (40)	461 (94)	NA
6/21	11	99.1 (45)	1.5 (47)	346 (74)	NA
9/21	11	87 (43)	1.5 (42)	485 (92)	NA
13/21	10	90.5 (45)	1.6 (38)	469 (83)	NA

NA – No disponible

Efecto de los Alimentos

La velocidad de absorción de DRSP y EE después de la administración única de una formulación similar a Yasmin fue más lenta después de los alimentos (comida rica en grasas) con una reducción de $C_{\max}$ sérica de alrededor del 40% para ambos componentes. El grado de absorción de DRSP, sin embargo, se mantuvo sin cambios. En contraste, el grado de absorción de EE se redujo en aproximadamente un 20% después de los alimentos.

Distribución

Las concentraciones séricas de DRSP y EE disminuyen en dos fases. El volumen de distribución aparente de DRSP es aproximadamente de 4 L/kg y el de EE se reporta en aproximadamente 4-5 L/kg.

DRSP no se une a la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) o globulina de unión

a corticosteroides (CBG), pero se une alrededor del 97% de otras proteínas séricas. La administración de dosis múltiples en más de 3 ciclos no resulta en cambio en la fracción libre (medida en concentraciones mínimas). Se reporta que EE es altamente, pero no específicamente, unida a la albúmina sérica (aproximadamente 98.5%) e induce un aumento en las concentraciones séricas tanto de SHBG como CBG. Los efectos inducidos por EE sobre SHBG y CBG no se vieron afectados por la variación de la dosis de DRSP en el rango de 2 a 3 mg.

Metabolismo

Los dos metabolitos principales de DRSP encontrados en el plasma humano se identificaron como la forma ácida de DRSP generado por la apertura del anillo de lactona y el 4,5-dihidrodrospirenona-3-sulfato, formado por la reducción y su posterior sulfación. Estos metabolitos mostraron no ser farmacológicamente activos. La drospirenona también está sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por CYP3A4.

Se ha informado que el EE se encuentra sujeto al metabolismo de primer paso hepático e intestinal. El metabolismo de EE y sus metabolitos oxidativos se producen principalmente por conjugación con el glucurónido o sulfato. El CYP3A4 en el hígado es responsable de la 2-hidroxilación, que es la principal reacción oxidativa. El 2-hidroxi metabolito se transforma adicionalmente por metilación y glucuronidación antes de la excreción urinaria y fecal.

Excreción

Las concentraciones séricas de DRSP se caracterizan por una fase de vida media terminal de eliminación de aproximadamente 30 horas después de regímenes de dosis únicas y múltiples. La excreción de DRSP fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron ligeramente más altas en las heces en comparación con la orina. DRSP se metabolizó ampliamente y sólo se excretaron cantidades traza de DRSP sin cambios en la orina y las heces. Se observaron al menos 20 metabolitos diferentes en la orina y las heces. Cerca de 38-47% de los metabolitos en orina fueron conjugados glucurónidos y sulfato. En las heces, alrededor de 17-20% de los metabolitos se excretaron en forma de glucurónidos y sulfatos.

Para EE la fase de vida media terminal de eliminación se ha reportado en aproximadamente 24 horas. EE no se excreta sin cambios. EE se excreta en la orina y las heces como conjugados de glucurónido y sulfato y pasa por la circulación enterohepática.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2016.