

Nombre del producto:	YAZ [®]
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/ AL con 28 comprimidos recubiertos (24 comprimidos recubiertos activos y 4 placebos).
Titular del Registro Sanitario, país:	Bayer Pharma AG, Alemania.
Fabricante, país:	Schering do Brasil Química e Farmacéutica Ltda., Brasil.
Número de Registro Sanitario:	M-10-027-G03
Fecha de Inscripción:	1 de febrero de 2010
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Drospirenona micro 15	3,00 mg
Etinilestradiol*	0,02 mg
(como betadex clatrato de etinilestradiol, micro)	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.
Indicaciones terapéuticas:	

Anticonceptivo oral

Yaz[®] está indicado para mujeres que desean prevenir el embarazo.

Trastorno disfórico premenstrual (TDPM)

Yaz también está indicado para el tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) en mujeres que eligen utilizar un anticonceptivo oral como método anticonceptivo. No se ha evaluado la eficacia de Yaz en TDPM cuando se utiliza durante más de tres ciclos menstruales.

Las principales características del TDPM según el Manual de Diagnóstico y Estadística-4ta edición (Diagnostic and Statistical Manual-4th edition, DSM-IV) incluye marcado estado depresivo, ansiedad o tensión, inestabilidad afectiva e ira o irritabilidad persistente. Otras características son menor interés en actividades usuales, dificultad para concentrarse, falta de energía, cambio de apetito o sueño y sentimiento de fuera de control. Los síntomas físicos asociados al TDPM incluyen la sensibilidad mamaria, cefalea, dolor en músculos y articulaciones, hinchazón y aumento de peso.

En este trastorno, estos síntomas se producen de manera regular durante la fase lútea y remiten a los pocos días después del inicio del período. El trastorno interfiere marcadamente con el trabajo o la escuela, o con las actividades sociales usuales y las relaciones con los demás. Los proveedores de atención médica realizan el diagnóstico siguiendo los criterios del DSM-IV, con la sintomatología evaluada prospectivamente durante al menos dos ciclos menstruales. Al efectuar el diagnóstico, se debe tener cuidado de descartar otros trastornos cíclicos del estado de ánimo.

Yaz no ha sido evaluado para el tratamiento del síndrome premenstrual (SPM).

Acné

Yaz está indicado para el tratamiento del acné vulgaris moderado en mujeres de al menos 14 años de edad, que no presentan contraindicaciones conocidas al tratamiento anticonceptivo oral y que han tenido su menarca. Yaz debe utilizarse para el tratamiento del acné solo si la paciente desea tomar un anticonceptivo oral para la anticoncepción.

Contraindicaciones:

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben usar en presencia de cualquiera. No prescribir Yaz a mujeres que se sabe que padecen:

Insuficiencia renal

Insuficiencia suprarrenal

Riesgo alto de enfermedades tromboticas venosas o arteriales. Los ejemplos incluyen a las mujeres de quienes se sabe que:

Fuman, si tienen más de 35 años [ver las Advertencias y Precauciones que se encuentran en el recuadro [\(5.1\)](#)]

Presentan trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar en este momento o en el pasado [ver Advertencias y precauciones [\(5.1\)](#)]

Presentan enfermedad cerebrovascular [ver Advertencias y precauciones [\(5.1\)](#)]

Presentan enfermedad de las arterias coronarias [ver Advertencias y precauciones [\(5.1\)](#)]

Presentan trastornos del ritmo o trastornos valvulares trombogénicas del corazón (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con enfermedad valvular o fibrilación auricular) [ver Advertencias y precauciones [\(5.1\)](#)]

Presentan hipercoagulopatías heredadas o adquiridas [ver Advertencias y precauciones [\(5.1\)](#)]

Presentan hipertensión arterial no controlada [ver Advertencias y precauciones [\(5.5\)](#)]

Presentan diabetes mellitus con enfermedad vascular [ver Advertencias y precauciones [\(5.7\)](#)]

Presentan sangrado uterino anormal no diagnosticado o presentan cefaleas migrañosas con o sin aura si tienen más de 35 años de edad [ver Advertencias y precauciones [\(5.8\)](#)]

Sangrado uterino anormal de causa no diagnosticada [ver Advertencias y precauciones [\(5.9\)](#)]

Cáncer de mama u otro cáncer sensible a la progestina o al estrógeno, en este momento o en el pasado [ver Advertencias y precauciones [\(5.3\)](#)]

Tumor hepático (benigno o maligno) o enfermedad hepática [ver Advertencias y precauciones [\(5.4\)](#) y Uso en poblaciones específicas [\(8.7\)](#)]

Embarazo, porque no existe motivo para utilizar AOC durante el embarazo [ver Advertencias y precauciones [\(5.10\)](#) y Uso en poblaciones específicas [\(8.1\)](#)]

Precauciones:

Trastornos tromboembólicos y otros problemas vasculares

Interrumpir Yaz si se produce un evento trombotico venoso o arterial (TEV).

Según la información actualmente disponible sobre los AOC que contienen DRSP con 0,03 mg de etinilestradiol (es decir, Yasmin), los AOC que contienen DRSP pueden estar asociados a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que los AOC que contienen levonorgestrel u otras progestinas. Los estudios epidemiológicos que compararon

el riesgo de TEV informaron desde un no aumento hasta un aumento de tres veces el riesgo. Antes de indicar Yaz a una nueva usuaria de AOC o a una mujer que cambia de un anticonceptivo que no contiene DRSP, evaluar los riesgos y beneficios de un AOC que contiene DRSP a la luz del riesgo de TEV. Los factores de riesgo conocidos para TEV son tabaquismo, obesidad y antecedentes familiares de TEV, además de otros factores que contraindican el uso de AOC [ver Contraindicaciones [\(4\)](#)].

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Varios estudios han comparado el riesgo de TEV para usuarias de Yasmin (que contiene 0,03 mg de EE y 3 mg de DRSP) con el riesgo para las usuarias de otros AOC, incluidos los AOC que contienen levonorgestrel. Aquellos solicitados o patrocinados por organismo reguladores se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: 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 a bajas dosis; con $\leq 0,04$ mg de EE)	Índice de riesgos (Hazard Ratio, HR) (CI del 95 %)
i3 Ingenix (Seeger 2007) Mujeres que inician, incluidas las nuevas usuarias ^a	Todos los AOC disponibles en los EE.UU. durante la realización del estudio ^b	HR: 0,9 (0,5-1,6)
EURAS (Dinger 2007) Mujeres que inician, incluidas las 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 la FDA” (2011) Nuevas usuarias ^a Todas las usuarias (es decir, inicio y continuación del uso de la anticoncepción hormonal combinada del estudio)	Otros AOC disponibles durante el transcurso del estudio ^d Levonorgestrel/0,03 mg EE 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) HR: 1,7 (1,4-2,1) HR: 1,5 (1,2-1,8)

a) “Nuevas usuarias”: sin uso de anticoncepción hormonal combinada durante al menos los 6 meses previos.

b) Incluye AOC a bajas dosis que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, norgestrel, medroxiprogesterona o diacetato de etinodiol.

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

d) Incluye AOC a bajas dosis que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretindrona o levonorgestrel.

Además de estos “estudios reguladores,” se han llevado a cabo otros estudios de diversos diseños. En general, existen dos estudios prospectivos de cohortes (ver Tabla 1): el estudio de seguridad post-aprobación en los EE.UU. Ingenix [Seeger 2007], el estudio de seguridad post-aprobación en Europa EURAS (European Active Surveillance Study, Estudio europeo de vigilancia activa) [Dinger 2007]. Una extensión del estudio EURAS, el Estudio de Vigilancia Activa a Largo Plazo (Long-Term Active Surveillance Study, LASS), no inscribió a sujetos adicionales pero continuó evaluando el riesgo de TEV. Existen tres estudios retrospectivos de cohorte, un estudio en los 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 anidados con control de casos que evaluaron el riesgo de TEV idiopática 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.

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas serias con el uso de los AOC se encuentran descritas en los textos de esta monografía:

Eventos cardiovasculares serios y accidente cerebrovascular [ver Advertencia y Advertencias y precauciones que figura en el recuadro (5.1)]

Eventos vasculares [ver Advertencias y precauciones (5.1)]

Enfermedad hepática [ver Advertencias y precauciones (5.4)]

Las reacciones adversas informadas con frecuencia por las usuarias de AOC son:

Sangrado uterino irregular

Náuseas

Sensibilidad mamaria

Cefalea

Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Ensayos clínicos de anticoncepción y acné

Los datos provistos reflejan la experiencia con el uso de Yaz en estudios adecuados y bien controlados para la anticoncepción (N=1056) y para acné vulgaris moderado (N=536).

Para la anticoncepción, se llevó a cabo un estudio de Fase 3, multicéntrico, multinacional, abierto para evaluar la seguridad y la eficacia de hasta un año en 1.027 mujeres de 17 – 36 años de edad que tomaron al menos una dosis de Yaz. Un segundo estudio de Fase 3 consistió en un estudio de centro único, abierto, controlado con ingrediente activo para evaluar el efecto de 7 ciclos de 28 días de Yaz en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y la hemostasia en 29 mujeres de 18–35 años de edad. Para el acné, dos estudios multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, en 536 mujeres de 14–45 años de edad con acné vulgaris moderado que tomaron al menos una dosis de Yaz, evaluaron la seguridad y la eficacia hasta por 6 ciclos.

Las reacciones adversas observadas en las 2 indicaciones se superpusieron y se informaron utilizando las frecuencias de grupos de datos acumulados. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$ de las usuarias) fueron: cefalea/migraña (6,7 %), irregularidades menstruales (incluida la hemorragia vaginal [principalmente manchado] y metrorragia (4,7 %), náuseas/vómitos (4,2 %), dolor/sensibilidad mamaria (4 %) y cambios en el estado de ánimo (cambios de ánimo, depresión, estado depresivo e inestabilidad afectiva) (2,2 %).

Ensayos clínicos de TDPM:

Los datos de seguridad de ensayos para la indicación de TDPM se informaron por separado debido a diferencias en el diseño y contexto del estudio en los estudios de Anticoncepción y Acné, comparados con el programa clínico de TDPM.

Dos ensayos (uno de diseño cruzado y otro paralelo) multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo para la indicación secundario de tratamiento de los síntomas de TDPM evaluaron la seguridad y la eficacia de Yaz por hasta 3 ciclos en 285 mujeres de 18–42 años de edad, con diagnóstico de TDPM y que tomaron al menos una dosis de Yaz.

Las reacciones adversas frecuentes ($\geq 2\%$ de las usuarias) incluyeron: irregularidades menstruales (incluida hemorragia vaginal [principalmente manchado] y metrorragia) (24,9 %), náuseas (15,8 %), cefalea (13,0 %), sensibilidad mamaria (10,5 %), fatiga (4,2 %), irritabilidad (2,8 %), disminución de la libido (2,8 %), aumento de peso (2,5 %), e inestabilidad afectiva (2,1 %).

Reacciones adversas ($\geq 1\%$) que llevan a la interrupción del estudio:

Ensayos clínicos de anticoncepción

De las 1056 mujeres, el 6,6 % interrumpió los ensayos clínicos debido a una reacción adversa; las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción fueron cefalea/migraña (1,6 %) y náuseas/vómitos (1,0 %).

Ensayos clínicos de acné:

De 536 mujeres, el 5,4 % interrumpió los ensayos clínicos debido a una reacción adversa. La reacción adversa más frecuente que llevó a la interrupción fue la irregularidad menstrual (esto incluye la menometrorragia, la menorragia, la metrorragia y la hemorragia vaginal) (2,2 %).

Ensayos clínicos de TDPM:

De 285 mujeres, el 11,6 % interrumpió los ensayos clínicos debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción fueron: náuseas/vómitos (4,6 %), irregularidad menstrual (esto incluye la hemorragia vaginal, la menorragia, el trastorno menstrual, menstruación irregular y metrorragia) (4,2 %), fatiga (1,8 %), sensibilidad mamaria (1,4 %), depresión (1,4 %), cefalea (1,1 %), e irritabilidad (1,1 %).

Reacciones adversas graves:

Ensayos clínicos de anticoncepción: migraña y displasia cervical

Ensayos clínicos en tratamiento de acné: no se informó ninguna en los ensayos clínicos

Ensayos clínicos en tratamiento de TDPM: displasia cervical

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Yaz. Puesto que el informe de tales reacciones es voluntario y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las reacciones adversas se agrupan en Clase de sistema u órgano y se ordenan por frecuencia.

Trastornos vasculares: Eventos tromboembólicos arteriales y venosos (incluidos los embolismos pulmonares, trombosis venosa profunda, trombosis cerebral, trombosis retiniana, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), hipertensión arterial (incluida la crisis hipertensiva)

Trastornos hepatobiliares: Enfermedad vesicular, trastornos de la función hepática, tumores hepáticos

Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad (incluida la reacción anafiláctica)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiperpotasemia, hipertrigliceridemia, cambios en la tolerancia en la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina (incluida la diabetes mellitus)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Cloasma, angioedema, eritema nudoso, eritema multiforme

Trastornos gastrointestinales: Enfermedad intestinal inflamatoria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Lupus eritematoso sistémico

Posología y método de administración:

Tomar un comprimido diario por vía oral todos los días a la misma hora. La tasa de falla puede aumentar cuando no se toma el comprimido o se lo toma de manera incorrecta.

Para lograr la máxima eficacia anticonceptiva, Yaz debe tomarse como se indica, en el orden establecido en el blíster. Los comprimidos olvidados deben tomarse tan pronto como se recuerde hacerlo.

Comienzo de la administración de Yaz

Indicar a la paciente que comience a tomar Yaz el primer día de su período menstrual (Inicio el Día 1) o el primer domingo posterior al inicio de su período menstrual (Inicio el Día Domingo).

Inicio el Día 1

Durante el primer ciclo de uso de Yaz, indicarle a la paciente que tome un comprimido rosa claro de Yaz por día, comenzando el Día 1 de su ciclo menstrual. (El primer día de menstruación es el Día 1.) Debe tomar un comprimido rosa claro de Yaz todos los días durante 24 días consecutivos, seguido de un comprimido blanco inerte, los Días 25 a 28. Yaz debe tomarse en el orden establecido en el envase, todos los días a la misma hora, preferentemente después de la cena o al acostarse con un poco de líquido, según sea necesario. Yaz puede tomarse sin tener en cuenta las comidas. Si Yaz se tomara por primera vez después del primer día del ciclo menstrual, no debe considerarse eficaz como anticonceptivo hasta después de los primeros 7 días consecutivos de la administración del producto. Indicar a la paciente que utilice un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días. Es necesario considerar la posibilidad de ovulación y concepción antes de iniciar el medicamento.

Inicio el Día Domingo

Durante el primer ciclo de uso de Yaz, indicarle a la paciente que tome un comprimido rosa claro de Yaz por día, el primer domingo después del inicio de su período menstrual. Debe tomar un comprimido rosa claro de Yaz todos los días durante 24 días consecutivos, seguido de un comprimido blanco inerte, los días 25 a 28. Yaz debe tomarse en el orden establecido en el envase, todos los días a la misma hora, preferentemente después de la cena o al acostarse con un poco de líquido, según sea necesario. Yaz puede tomarse sin tener en cuenta las comidas. Yaz no debe considerarse eficaz como anticonceptivo hasta después de los primeros 7 días consecutivos de la administración del producto. Indicar a la paciente que utilice un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros

7 días. Es necesario considerar la posibilidad de ovulación y concepción antes de iniciar el medicamento.

La paciente debe comenzar su siguiente régimen y todos los regímenes posteriores de 28 días de Yaz el mismo día de la semana en que comenzó el primer régimen, siguiendo el mismo esquema. Debe comenzar a tomar los comprimidos rosa claro el día siguiente a haber tomado el último comprimido blanco, independientemente de si presenta su período menstrual o se encuentra en curso. Cada vez que en un ciclo posterior se comience a tomar

Yaz un día después del día siguiente a la administración del último comprimido blanco, la paciente debe utilizar otro método anticonceptivo hasta después de haber tomado el comprimido rosa claro de Yaz durante siete días consecutivos.

Cambio a partir de una píldora anticonceptiva diferente

Cuando se realiza el cambio a partir de otra píldora anticonceptiva, Yaz puede iniciarse el mismo día en que se iniciaba el nuevo envase del anticonceptivo oral anterior.

Cambio a partir de un método que no es la píldora anticonceptiva

Cuando se realiza el cambio de un parche transdérmico o anillo vaginal, Yaz debe iniciarse cuando se deba realizar la siguiente aplicación. Cuando se realiza el cambio a partir de una inyección, Yaz debe iniciarse cuando se deba aplicar la siguiente dosis. Cuando se realiza el cambio a partir de un anticonceptivo intrauterino o un implante, Yaz debe iniciarse el día en que se lo retira.

Generalmente el sangrado por privación se presenta dentro de los 3 días posteriores a la toma del último comprimido rosa claro. En caso de presentar manchado o sangrado intermenstrual mientras se toma Yaz, indicarle a la paciente que continúe tomando Yaz según el régimen descrito anteriormente. Informar a la paciente que este tipo de sangrado generalmente es transitorio y sin importancia, sin embargo, es necesario aconsejarle que si el sangrado es persistente o prolongado, debe consultar a su proveedor de atención médica.

Aunque la incidencia de embarazo es baja si se toma Yaz de acuerdo con las instrucciones, si no se produce sangrado por privación, evalúe la posibilidad de embarazo. Si la paciente no ha cumplido con el esquema de administración de dosis indicado (dejó de tomar uno o más de los comprimidos activos o ha comenzado a tomarlos un día después de lo indicado), evaluar la posibilidad de embarazo cuando se produce la primera falta de período y tomar las medidas de diagnóstico correspondientes. Si la paciente ha cumplido el régimen indicado y no presenta dos períodos consecutivos, descartar el embarazo. Interrumpa Yaz si se confirma el embarazo.

El riesgo de embarazo aumenta con cada comprimido de color rosa claro activo olvidado. Para acceder a instrucciones adicionales para las pacientes en relación a las píldoras olvidadas, ver la sección “QUÉ HACER SI OLVIDA TOMAR PÍLDORAS” en el inserto del producto. Si se produce sangrado intermenstrual después de no haber tomado los comprimidos, en general es transitorio y sin consecuencias. Si la paciente no toma uno o más comprimidos blancos, continuará protegida de la posibilidad de embarazo siempre que comience a tomar un nuevo ciclo de comprimidos rosa claro el día correspondiente.

En el caso de las mujeres post-parto, que no se encuentren amamantando o después de un aborto en el segundo trimestre, comenzar a tomar Yaz no antes de las 4 semanas post-parto debido a un mayor riesgo de tromboembolismo. Si la paciente comienza a tomar Yaz post-parto y todavía no ha tenido su período, evaluar la posibilidad de embarazo e indicar a la paciente que utilice un método de anticonceptivo adicional hasta que haya tomado Yaz durante 7 días consecutivos.

Recomendación en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de vómitos o diarrea grave, es posible que la absorción no sea completa y se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos dentro de las 3-4 horas después de la toma del comprimido, se puede considerar este hecho como falta de toma del comprimido.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Consultar la etiqueta de todos los medicamentos que se utilizan en forma concurrente para obtener información adicional sobre las interacciones con los anticonceptivos hormonales o su potencial de alteraciones enzimáticas.

Efectos de otros medicamentos sobre los anticonceptivos orales combinados

Sustancias que disminuyen la eficacia de los AOC: Los medicamentos o los productos a base de hierbas que inducen ciertas enzimas, incluido el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) pueden reducir la eficacia de los AOC o aumentar el sangrado intermenstrual. Algunos medicamentos o productos a base de hierbas que pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales son la fenitoína, los barbitúricos, la carbamazepina, el bosentan, el felbamato, la griseoflvinina, la oxcarbazepina, la rifampicina, el topiramato y los productos que contienen hierba de San Juan. Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos pueden producir sangrado intermenstrual y/o falla en la anticoncepción. Aconsejar a las mujeres utilizar un método de anticoncepción alternativo o un método de respaldo cuando se utilicen inductores enzimáticos con AOC, y continuar con la anticoncepción de respaldo durante los 28 días posteriores a la interrupción del inductor enzimático para garantizar la confiabilidad del anticonceptivo.

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

La administración concomitante de potentes o moderados inhibidores 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 ([5.2](#)) y Farmacología clínica ([12.3](#))].

Inhibidores de la proteasa del Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/Hepatitis C (VHC) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: Se han observado cambios significativos (aumento o reducción) en las concentraciones plasmáticas del estrógeno y de la progestina en algunos casos de coadministración con inhibidores de la proteasa de VIH/VHC o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Antibióticos: Se han presentado informes sobre embarazo durante el uso concomitante de anticonceptivos hormonales y antibióticos, pero estudios farmacocinéticos no han demostrado el efecto consistente de los antibióticos en las concentraciones plasmáticas de los esteroides sintéticos.

Efectos de los anticonceptivos orales combinados sobre otros medicamentos

Los AOC que contienen EE puede inhibir el metabolismo de otros compuestos. Los AOC han mostrado disminuir de manera significativa las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, probablemente debido a la inducción de la glucuronidación de la lamotrigina. Esto puede reducir el control de las convulsiones, por lo tanto, es posible que sea necesario realizar ajustes en la posología de la lamotrigina. Consultar la etiqueta de todos los medicamentos que se utilizan en forma concurrente para obtener información adicional sobre las interacciones con los AOC o su potencial de alteración de las enzimas.

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 CYP a concentraciones de relevancia clínica [ver Farmacología clínica ([12.3](#))].

Las mujeres que reciben tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea pueden necesitar mayores dosis de hormona tiroidea debido al aumento de las concentraciones séricas de la globulina de unión a la tiroxina con el uso de AOC.

Potencial de aumento de la concentración sérica de potasio: Existe un potencial de aumento en la concentración sérica de potasio en mujeres que toman Yaz con otros medicamentos que pueden aumentar la concentración sérica de potasio [ver Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología clínica ([12.3](#))].

Interferencia con pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede cambiar los resultados de algunas pruebas de laboratorio tales como factores de coagulación, lípidos, tolerancia a la glucosa y proteínas de unión. La DRSP produce un aumento en la actividad sérica de la renina y en la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antimineralocorticoide. [Ver Advertencias y precauciones ([5.12](#)) e Interacciones farmacológicas ([7.2](#)).]

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Existe poco o ningún aumento en el riesgo de defectos de nacimiento en las mujeres que accidentalmente utilizan AOC durante la primera etapa del embarazo. Los estudios epidemiológicos y los meta-análisis no han encontrado un mayor riesgo de defectos genitales o no genitales de nacimiento (esto incluye anomalías cardíacas y defectos en la reducción de miembros) después de la exposición a bajas dosis de AOC antes de la concepción o durante la primera etapa del embarazo.

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

Las mujeres que no desean amamantar pueden comenzar a tomar AOC no antes de las cuatro semanas post-parto.

Madres en período de lactancia

De ser posible, aconsejar a la madre en período de lactancia que utilice otras formas de anticoncepción hasta el momento en que deje de amamantar a su hijo. Los AOC que contienen estrógeno pueden reducir la producción de leche en las madres en período de lactancia. Esto es menos probable una vez bien establecida la lactancia, sin embargo, en algunas mujeres, puede producirse en cualquier momento. Pequeñas cantidades de esteroides y/o metabolitos anticonceptivos orales están presentes en la leche materna.

Después de la administración oral de comprimidos de 3 mg de DRSP/0,03 mg de EE (Yasmin), un 0,02 % de la dosis de DRSP se excreta en la leche materna de mujeres post-parto, dentro de las 24 horas. Esto produce una dosis máxima diaria de unos 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 se han informado efectos serios por sobredosis, incluida su ingestión por parte de niños. La sobredosis puede producir sangrado por privación y náuseas en las mujeres.

La DRSP es un análogo de la espironolactona que presenta propiedades antimineralocorticoides. La concentración sérica de potasio y del sodio, y la evidencia de acidosis metabólica debe controlarse en casos de sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

La drospirenona es un análogo de la espironolactona con actividad antimineralocorticoide. El estrógeno en Yaz es el etinilestradiol.

Anticoncepción

Dos estudios evaluaron el efecto de combinaciones de 3 mg de DRSP / 0,02 mg de sobre la supresión de la actividad ovárica evaluado mediante la medición del tamaño del folículo por ecografía transvaginal y pruebas hormonales en suero (progesterona y estradiol) durante dos ciclos de tratamiento (período de 21 días con el comprimido activo más período de 7 días sin píldora). Más del 90 % de las participantes en estos estudios mostraron inhibición de la ovulación. Un estudio comparó el efecto de combinaciones de 3 mg DRSP/0,02 mg de EE con dos regímenes diferentes (período de 24 días con comprimido activo más período de 4 días sin píldora versus período de 21 días con comprimido activo más período de 7 días sin píldora) sobre la supresión de la actividad ovárica durante dos ciclos de tratamiento. Durante el primer ciclo de tratamiento, no hubo ninguna participante (0/49, 0 %) del régimen de 24 días que ovulara en comparación con 1 participante (1/50, 2 %) con el régimen de 21 días. Después de introducir intencionalmente errores en la dosis (se dejaron de tomar 3 comprimidos activos los Días 1 a 3) durante el segundo ciclo de tratamiento, hubo 1 participante (1/49, 2 %) con el régimen de 24 días, que ovuló en comparación con 4 participantes (4/50, 8 %) del régimen de 21 días.

Acné

El acné vulgaris es una afección de la piel de etiología multifactorial que incluye la estimulación androgénica de la producción del sebo. Mientras que la combinación de EE y DRSP aumenta la globulina ligada a las hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG) y reduce la testosterona libre, no se ha establecido la relación entre estos cambios y la disminución de la severidad del acné facial en mujeres sanas con esta afección cutánea. Se desconoce el impacto que tiene la actividad antiandrogénica de la DRSP sobre el acné.

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

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de la DRSP a partir de un comprimido de entidad única es de alrededor del 76 %. La biodisponibilidad absoluta del EE es de aproximadamente el 40 % como resultado de la conjugación sistémica y el metabolismo de primer paso. No se ha evaluado la biodisponibilidad absoluta de Yaz, que es un comprimido combinado de DRSP y EE estabilizado con betadex en forma de clatrato (complejo de inclusión molecular). La biodisponibilidad de EE es similar cuando se administra la dosis mediante la formulación con clatrato de betadex comparada con cuando se administra como esteroide libre. Las concentraciones séricas de DRSP y de EE alcanzaron los niveles pico dentro de 1-2 horas después de la administración de Yaz.

La farmacocinética de DRSP es proporcional a la dosis siguiendo dosis únicas de 1-10 mg. Después de la administración diaria de Yaz, las concentraciones de estado estable de DRSP se observaron al cabo de 8 días. Se produjo una acumulación de aproximadamente 2 a 3 veces la $C_{m\acute{a}x}$ sérica y de los valores del ABC (0-24h) de DRSP después de la administración de múltiples dosis de Yaz (ver Tabla 2).

Las condiciones de estado estable del EE se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento. Después de la administración diaria de Yaz la $C_{m\acute{a}x}$ sérica y los valores del ABC (0-24h) del EE acumularon un factor de aproximadamente 1,5 a 2 (ver Tabla 2).

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos medios de Yaz (3 mg de DRSP y 0,02 mg de EE)

DRSP					
Ciclo / Día	Cant. de participantes	C_{máx}^a (ng/ml)	T_{máx}^b (h)	ABC(0–24h)^a (ng•h/ml)	t_{1/2}^a (h)
1/1	23	38,4 (25)	1,5 (1–2)	268 (19)	ND ^c
1/21	23	70,3 (15)	1,5 (1–2)	763 (17)	30,8 (22)
EE					
Ciclo / Día	Cant. de participantes	C_{máx}^a (pg/ml)	T_{máx}^b (h)	ABC(0–24h)^a (pg•h/ml)	t_{1/2}^a (h)
1/1	23	32,8 (45)	1,5 (1–2)	108 (52)	ND ^c
1/21	23	45,1 (35)	1,5 (1–2)	220 (57)	ND ^c

a) media geométrica (coeficiente geométrico de la variación)

b) mediana (rango)

c) ND: No disponible

Efecto de los alimentos

La tasa de absorción de DRSP y de EE después de la administración única de una formulación similar a Yaz fue más lenta habiendo ingerido alimentos (comida con alto contenido graso) con una C_{máx} sérica que se redujo en un 40 % en ambos componentes. Sin embargo, el grado de absorción de DRSP, no sufrió cambios. A diferencia, el grado de absorción de EE se redujo un 20 % habiendo ingerido alimentos.

Distribución

Las concentraciones séricas de DRSP y EE declinan en dos fases. El volumen aparente de distribución de DRSP es de aproximadamente 4 l/kg y se informa que el del EE es de alrededor de 4–5 l/kg.

La DRSP no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticosteroides (corticosteroid binding globulin, CBG) pero se une a alrededor del 97 % de otras proteínas séricas. La administración de dosis múltiples durante 3 ciclos no produjo cambios en la fracción libre (medida a concentraciones mínimas). Se informa que el EE tiene una gran unión, aunque no específica, a la albúmina sérica (aproximadamente el 98,5 %) e induce un aumento en las concentraciones séricas tanto de SHBG como de CBG. Los efectos sobre SHBG y CBG inducidos por el EE no se vieron afectados por la variación en la dosis de DRSP en el rango de 2 a 3 mg.

Metabolismo

Los dos metabolitos principales de la DRSP encontrados en el plasma humano se identificaron como una forma ácida de la DRSP generada por la apertura del anillo de la lactona en 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 previa a la excreción urinaria y fecal.

Eliminación

Las concentraciones séricas de DRSP se caracterizan por una vida media de fase de disposición terminal de aproximadamente 30 horas tanto para regímenes de dosis múltiples como de dosis únicas. La eliminación de DRSP casi se completó al cabo de diez días y las cantidades excretadas fueron levemente mayores en heces que en orina. DRSP se metabolizó ampliamente y solo rastros de DRSP sin cambios se eliminaron en orina y heces. Se observaron al menos 20 metabolitos diferentes en orina y heces. Alrededor del 38-47 % de los metabolitos en orina fueron conjugados de sulfato y glucurónido. En heces, un 17-20 % de los metabolitos se eliminaron como glucurónidos y sulfatos.

Se ha informado una vida media de fase de disposición terminal para EE de aproximadamente 24 horas. EE no se elimina sin cambios. EE se elimina en orina y heces como conjugados de glucurónido y sulfato y atraviesa la circulación entero hepática.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico: Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Yaz en mujeres en edad reproductiva. Se espera que la eficacia sea la misma para las adolescentes post puberal de menos de 18 años y para las usuarias de 18 años y más. No está indicado el uso de este producto antes de la menarquia.

Uso geriátrico: No se ha estudiado Yaz en mujeres post-menopáusicas y no está indicado para esta población.

Raza: No se ha observado ninguna diferencia de importancia clínica entre la farmacocinética de DRSP o de EE en mujeres japonesas versus caucásicas (25-35 años de edad) cuando se administró 3 mg de DRSP/0,02 mg de EE diariamente por 21 días. No se han estudiado específicamente otros grupos étnicos.

Insuficiencia renal: Yaz está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la DRSP (3 mg diarios durante 14 días) y el efecto de la DRSP sobre las concentraciones séricas del potasio se investigaron en tres grupos separados de participantes de sexo femenino (n=28, 30-65 años de edad). Todas las participantes cumplían una dieta baja en potasio. Durante el estudio, 7 participantes continuaron utilizando fármacos ahorradores del potasio para el tratamiento de su enfermedad de base. El día 14 (estado estable) del tratamiento con DRSP, las concentraciones séricas de DRSP en el grupo con una CLcr de 50–79 ml/min fueron comparables con las del grupo control que tenía una CLcr $\geq$ 80 ml/min. Las concentraciones séricas de DRSP fueron en promedio un 37 % superiores en el grupo con una CLcr de 30–49 ml/min comparadas con aquellas de las del grupo control. El tratamiento con DRSP no mostró ningún efecto de importancia clínica sobre la concentración sérica de potasio. Aunque no se informó la hiperpotasemia en el estudio, en cinco de siete participantes que continuaron recibiendo fármacos preservadores del potasio durante el estudio, las concentraciones medias séricas de potasio aumentaron en hasta un 0,33 mEq/l. [Ver Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.2).]

Insuficiencia hepática: Yaz está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática.

La exposición media a DRSP en mujeres con insuficiencia hepática moderada es aproximadamente tres veces mayor que la exposición en mujeres con función hepática normal. Yaz no se ha estudiado en mujeres con insuficiencia hepática severa. [Ver Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.4).]

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de abril de 2016.