

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yasmin Metafolin comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

21 comprimidos recubiertos de color naranja que contienen hormonas. Cada comprimido recubierto contiene 0.030 mg de etinilestradiol (como clatrato de betadex), 3 mg de drospirenona y 0.451 mg de levomefolato cálcico (equimolar a 0.400 mg de ácido fólico)¹

Excipiente: lactosa 45 mg

Para la lista completa de excipientes, ver la sección "Lista de excipientes"

7 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas. Cada comprimido recubiertos contiene 0.451 mg de levomefolato cálcico.

Excipiente: lactosa 48 mg

Para la lista completa de excipientes, ver la sección "Lista de excipientes"

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos¹

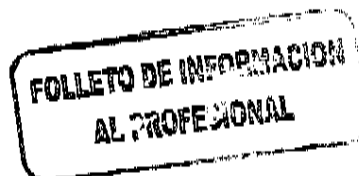
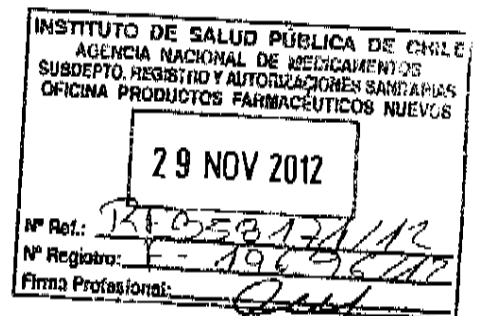
4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicación(es)**

Anticonceptivo oral.

Mejora de los niveles de folato en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral, con el fin de reducir el riesgo de defectos en el tubo neural en un embarazo concebido mientras está tomando este medicamento o poco después de suspender su uso.

4.2 Posología y forma de administración**4.2.1 Forma de administración**

Vía oral



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4.2.2 Pauta posológica

¿Cómo tomar Yasmin Metafolin?

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 recubiertos de color naranja claro sin hormonas (última fila) y puede no haber finalizado antes de comenzar el próximo envase.

¿Cómo comenzar Yasmin Metafolin?

- *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*

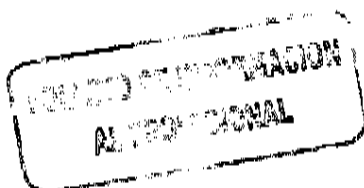
La mujer debe empezar preferentemente con Yasmin Metafolin el día después del último comprimido que contiene hormonas de su AOC anterior, pero, como muy tarde, el día siguiente al intervalo normal de comprimidos sin hormonas o libre de comprimidos de su AOC previo. Si se ha usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a usar Yasmin Metafolin 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 progestágeno²*

La mujer puede cambiar en cualquier día de la minipíldora (de un implante o del SIU² 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 trimestre³*

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- *Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre*⁴

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 período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido^b

Se pueden ignorar los comprimidos olvidados de color naranja claro sin hormonas. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada de la fase de comprimidos de color naranja claro sin hormonas. Los siguientes consejos sólo se refieren al **olvido** de comprimidos **de color naranja 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:

1. la toma de comprimidos no debe interrumpirse nunca durante más de 7 días
2. 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:

- *Semana 1*

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 de color naranja claro sin hormonas, mayor es el riesgo de embarazo.

- *Semana 2*

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de 1 comprimido, se le debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales durante 7 días.

- *Semana 3*

El riesgo de reducción de la seguridad es inminente debido a la cercanía de la fase de comprimidos recubiertos de color naranja claro 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.

1. 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 recubiertos de color naranja. Deben desecharse los 7 comprimidos recubiertos de color naranja claro 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 recubiertos de color naranja que contienen hormonas del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intracíclico.
2. También se puede aconsejar a la mujer la interrupción de la toma de los comprimidos recubiertos de color naranja del envase actual. Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 7 días, incluidos los días en que olvidó comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvidó comprimidos y posteriormente no tiene sangrado por privación en la fase de comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

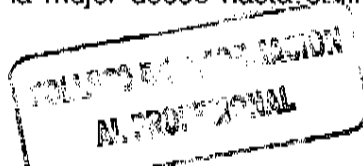
Consejos en caso de trastornos gastrointestinales⁶

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.⁶

Si se producen vómitos en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de un comprimido recubiertos de color naranja 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 Yasmin Metafolin sin tomar los comprimidos de color naranja claro sin hormonas de su envase actual. La extensión puede tener la duración que la mujer desee hasta el final de los comprimidos recubiertos de



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

color naranja del segundo envase. Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado intracíclico o manchado. A continuación, la toma regular de Yasmin Metafolin se reanuda después de la fase de comprimidos de color naranja claro 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 recubiertos de color naranja claro sin hormonas, tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga un sangrado por privación y experimentará sangrado intracíclico y manchado durante el segundo envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

4.2.3 Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.3.1 Niñas y adolescentes

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

4.2.3.2 Pacientes geriátricas

No procede. Yasmin Metafolin no está indicado después de la menopausia.

4.2.3.3 Pacientes con insuficiencia hepática

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

4.2.3.4 Pacientes con insuficiencia renal

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

4.3 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.

- **Mujeres fumadoras, sobre los 35 años de edad.**
- 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.⁷
- 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")⁸.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.⁹
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda.
- 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)¹⁰
- Sangrado vaginal de origen no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaquismo en combinación con el uso de anticonceptivos orales (AOC), incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares graves. El riesgo se ve aumentado con la edad, particularmente en mujeres sobre los 35 años de edad, y con el número de cigarrillos consumidos. Por esta razón, los AOC no deben ser usados en mujeres fumadoras que tengan más de 35 años de edad.

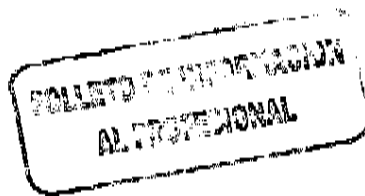
Si alguna de las condiciones/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, deben valorarse los beneficios del uso de AOC frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes que decida comenzar a usar el producto. En el caso de agravación, exacerbación 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 tromboticas y tromboembolicas 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.¹¹

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.¹¹



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).^{12 13}

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 incluir¹⁴: 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 incluir¹⁴: 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.¹⁴

Los síntomas de IM pueden incluir¹⁴: 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.¹³

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular⁷ aumenta con:

- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);¹⁵
- 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;¹⁶
- 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 completa¹⁷.
 - tabaquismo (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
 - dislipoproteinemia;¹⁸
 - hipertensión arterial;¹⁹
 - migraña;⁹
 - enfermedad valvular cardíaca;²⁰
 - fibrilación auricular;²⁰

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas²¹ y la tromboflebitis superficial²² 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 mellitus²³, lupus eritematoso sistémico²⁴, síndrome hemolítico urémico²⁴, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)²⁴ y anemia de células falciformes²⁵.

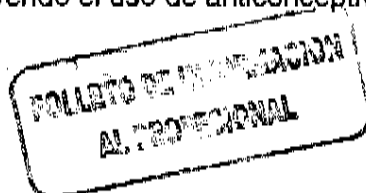
Un aumento de la frecuencia o severidad de la migraña durante el uso de AOC (que puede ser un pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser la razón para la interrupción inmediata del AOC²⁶.

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)²⁷.

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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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. Dado 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 ²⁸.

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.
¹³

Otras afecciones

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.²⁹

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC ³⁰.

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 ³¹ ³² normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados ³³ ³⁴. 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 ³⁵.

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 ³⁶; formación de cálculos biliares ³⁷; porfiria ³⁸; lupus eritematoso sistémico ³⁹; síndrome hemolítico urémico ⁴⁰; corea de Sydenham ⁴¹; herpes gravídico ⁴²; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis ⁴³.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.^{44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57}

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 AOC⁵⁸.

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 AOC⁶⁰.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC⁶⁹.

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.

Los folatos pueden enmascarar la deficiencia de vitamina B₁₂.

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

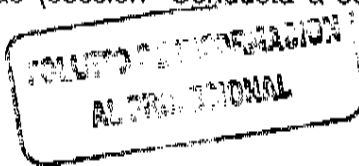
Exploración/consulta médica

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 periódicamente⁶⁰. 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 de color naranja que contienen hormonas (sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

comprimido"), trastornos gastrointestinales ⁶ (sección "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") durante la toma de comprimidos color naranja 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 recubiertos de color naranja claro 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Yasmin Metafolin

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 recubiertos de color naranja que contienen hormonas del envase de AOC, se deben omitir los comprimidos recubiertos de color naranja claro 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).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 disminuyen la eficacia de levomefolato cálcico

- *Metabolismo del folato:* Se ha reportado que varios fármacos reducen los niveles de folatos y disminuyen la eficacia de folatos⁶¹ por inhibición de la dihidrofolato reductasa humana (p. ej., metotrexato^{62 63}, trinnetoprima^{64 65}, sulfasalazina^{66 67 68 69 70 71 72} y triamtereno⁷³) o por reducción de la absorción del folato (p. ej., colestiramina^{74 75 76}) o por mecanismos desconocidos (p. ej., antiepilépticos como carbamazepina^{77 78}, fenitoína^{78 79 80}, fenobarbital y primidona^{81 82 83} y ácido valproico^{84 85 86}).

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 P450.⁸⁷ Por lo tanto, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan el metabolismo de la drospirenona.

Efectos de los AOC o del levomefolato cálcico sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de otros fármacos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).^{88 89 90 91 92 93 94}

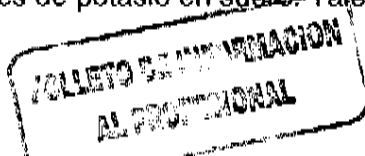
En base a los estudios de inhibición *in vitro*^{95 96 97} y a los estudios de interacción *in vivo* en mujeres voluntarias usando omeprazol, simvastatina y midazolam como sustratos marcadores, es improbable una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros fármacos.⁹⁸

Los folatos pueden modificar la farmacocinética o farmacodinamia de ciertos antifolatos, p. ej., antiepilépticos (como fenitoína⁹⁹), metotrexato^{83 100 101 102 103} o pirimetamina^{104 105 106 107 108 109} y pueden ocasionar una disminución del efecto farmacológico del antifolato (por lo general reversible si se ajusta la dosis del antifolato). En general, se recomienda la suplementación de folatos para disminuir la toxicidad de los fármacos antifolatos.^{111 112}

Otras formas de interacción

Potasio sérico

Existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman los comprimidos de Yasmin Metafolin de color naranja que contienen hormonas con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero. Tales fármacos incluyen los antagonistas



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

del receptor de la angiotensina II, los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas de la aldosterona. No obstante, en estudios evaluando la interacción de la drospirenona (combinada con estradiol) con un inhibidor de la ECA o indometacina, no se observaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en las concentraciones de potasio sérico.¹¹³

*Pruebas de laboratorio*¹¹⁴

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras) p. ej.: globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Las modificaciones generalmente permanecen dentro del intervalo normal de laboratorio. La drospirenona produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona plasmática, inducido por su leve actividad antiminerlocorticoide.^{115 116}

Nota: Debe consultarse la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para identificar interacciones potenciales.

4.6 Embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

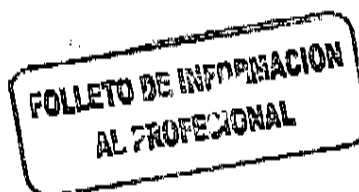
Yasmin Metafolin no está indicado durante el embarazo. Si quedara embarazada durante el tratamiento con Yasmin Metafolin, deberá interrumpirse su administración¹¹⁷. Las mujeres que interrumpan Yasmin Metafolin deben considerar la continuación de la suplementación de folatos.

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

4.6.2 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.^{118 119}



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

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.

4.8 Reacciones secundarias y adversas ^{120 121}

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con Yasmin son náusea y dolor mamario. Se presentaron en > 6 % de las usuarias.

Los eventos adversos serios son tromboembolismo arterial y venoso.

4.8.2 Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados en ensayos clínicos con Yasmin (N=4897) se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$). EA adicionales identificados sólo durante los estudios de post comercialización, y para los que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

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

Los eventos adversos en los ensayos clínicos se codificaron usando el diccionario MedDRA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(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 raros.
- 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

Para eventos tromboembólicos arteriales y venosos y migraña ver también las secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

El término preferente de MedDRA se utiliza para describir un determinado evento adverso y sus sinónimos y condiciones relacionadas. La representación de los términos ADR se basa en MedDRA, versión 12.1.

4.8.3 Descripción de los eventos adversos seleccionados

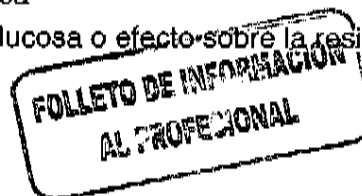
Los eventos adversos con muy baja frecuencia o con retraso del inicio de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de anticonceptivos orales combinados se exponen a continuación (ver también las secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo"):

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 afecciones

- 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción, urticaria)

Interacciones

Sangrado intracéfalo y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los anticonceptivos orales (ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de comprimidos de Yasmin Metafolin de color naranja 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 mujeres jóvenes, ligero sangrado vaginal. No hay antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

El levomefolato cálcico y sus metabolitos son idénticos a las formas de folato encontradas de forma natural en alimentos consumidos a diario sin daño aparente. Dosis de levomefolato cálcico de 17 mg/día (37 veces mayores que la dosis de levomefolato cálcico en Yasmin Metafolin) fueron bien toleradas después de tratamiento prolongado de hasta 12 semanas ¹²².

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

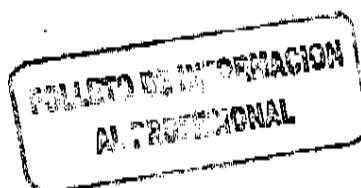
5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas

Código ATC: G03AA12

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.

En un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos¹²³ se ha demostrado que la frecuencia de diagnóstico de TEV oscila entre 8 y 10 por 10,000 mujeres-año en las usuarias de AOC de baja dosis de estrógenos (<50 µg de etinilestradiol). Los datos más recientes sugieren que la frecuencia de diagnóstico de TEV es aproximadamente 4.4 por 10,000 mujeres-año en las no usuarias de AOC no embarazadas¹²³ y oscila entre 20 y 30 por 10,000 mujeres embarazadas o en posparto.^{123 124} La incidencia de TEV en mujeres con o sin otros factores de riesgo de TEV, que usaron etinilestradiol/drospirenona 0.03 mg/3 mg, se encuentra en el mismo intervalo que el de las usuarias de AOC que contienen levonorgestrel y otros AOC (otras marcas comerciales de AOC). Esto también se ha confirmado en un estudio de bancos de datos, controlado y prospectivo comparando usuarias de etinilestradiol 0.03 mg/drospirenona 3 mg con usuarias de otros AOC, donde se encontró una incidencia similar de TEV entre las cohortes.^{11 125 126}



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Además de la protección anticonceptiva, los AOC tienen varias propiedades positivas ¹²⁷ 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.

Yasmin Metafolin es un anticonceptivo oral combinado con etinilestradiol, el progestágeno drospirenona y la vitamina levomefolato cálcico.

Levomefolato cálcico es una sal estable de la forma natural de folatos y es la forma de folato predominante en alimentos, mientras que el ácido fólico no se encuentra de forma natural. La deficiencia de folato está correlacionada con un aumento del riesgo de defectos del tubo neural (DTN) en el recién nacido, aunque también pueden haber otras causas de DTN y el uso de Yasmin Metafolin no puede excluir su aparición. La prevención de la deficiencia de folato está recomendada incluso antes del embarazo para conseguir un estado adecuado de folato en la fase inicial del embarazo.^{128 129} El tiempo crítico para defectos del tubo neural es la fase inicial del embarazo (el cierre del tubo neural se completa normalmente en los 28 días después de la concepción¹³⁰) y conseguir un estado adecuado de folatos dura varias semanas.

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 ¹³¹. Contrarresta la retención de sodio causada por los estrógenos, lo que da lugar a una muy buena tolerancia ¹³¹ y tiene efectos positivos sobre el síndrome premenstrual ^{132 133 134}. En combinación con etinilestradiol, la drospirenona presenta un perfil lipídico favorable ¹³⁵ 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 ^{136 137 138}, la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

La drospirenona carece de actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y antiglucocorticoide. Esto, en combinación con las propiedades antimineralocorticoides 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Drospirenona

Absorción

Administrada por vía oral, la drospirenona es absorbida rápida y casi completamente ^{139 140}. Concentraciones séricas máximas de aproximadamente 37 ng/ml se alcanzan en aproximadamente 1 - 2 h después de la ingestión ^{141 146}. La biodisponibilidad es

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

aproximadamente del 76-85 %^{139 140}. La ingestión concomitante de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad¹⁴².

Distribución

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 y el 95-97% se une a la albúmina de forma no específica.^{141 144} El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión de la drospirenona a las proteínas del suero¹³⁸. El volumen de distribución aparente de la drospirenona es aproximadamente 3.7-4.2 l/kg.^{139 140}

Metabolismo

La drospirenona es metabolizada completamente. 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 P450.¹⁴⁰ Según datos *in vitro*, la drospirenona es metabolizada en menor grado por el citocromo P450 3A4.^{143 144} La tasa de depuración del suero es aproximadamente de 1.2-1.5 ml/min/kg.^{139 140} Cuando se coadministró drospirenona de forma aguda con etinilestradiol, no se observó ninguna interacción directa.¹⁴⁵

Eliminación

Los niveles séricos de drospirenona disminuyen en dos fases. La fase de disposición terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 31 h.¹⁴⁴ La drospirenona no se excreta en forma inalterada. Sus metabolitos son excretados en una relación bilis:orina de aproximadamente 1.2 a 1.4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 1.7 días.¹⁴⁰

Condiciones de estado estable

La farmacocinética de la drospirenona no es influida por los niveles de SHBG.^{141 144} Después de la administración diaria, las concentraciones séricas del fármaco aumentan aproximadamente dos a tres veces, alcanzando las condiciones de estado estable durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento.¹⁴⁶

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.¹⁴⁷

• *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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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).¹⁴⁸

- *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.¹⁴⁹

Etinilestradiol

Absorción

Administrado por vía oral, el etinilestradiol es absorbido rápida y completamente.^{150 151 152} Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 54-100 pg/ml en 1-2 horas.^{141 146} Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza ampliamente, dando lugar a una biodisponibilidad oral media de aproximadamente un 45% con una variación interindividual grande de aproximadamente un 20-65%.¹⁵² 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.¹⁴²

Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida, pero de forma no específica, a la albúmina sérica (aproximadamente 98%)¹⁵³ e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2.8-8.6 l/kg.¹⁵²

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. Se ha reportado una tasa de depuración de aproximadamente 2.3-7 ml/min/kg.¹⁵²

Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición, caracterizadas por vidas medias de aproximadamente 1 hora y 10-20 horas, respectivamente.¹⁵² Fármaco inalterado no se excreta, los metabolitos de etinilestradiol se excretan en una relación orina:bilis de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es aproximadamente de 1 día.¹⁵¹



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Condiciones de estado estable

Las condiciones de estado estable se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, cuando las concentraciones séricas del fármaco son mayores en un 40-110%, comparadas con una dosis única^{146 141}.

Levomefolato cálcico

Absorción

La forma ácida del levomefolato cálcico es idéntica estructuralmente al L-5-metiltetrahidrofolato (L-5-metil-THF) natural, la forma de folato predominante en los alimentos. Concentraciones basales medias de aproximadamente 15 nmol/L se alcanzan en poblaciones sin enriquecimiento de los alimentos con ácido fólico bajo estados nutricionales normales^{154 155}. El levomefolato cálcico administrado por vía oral es absorbido rápidamente y es incorporado al depósito de folatos del cuerpo. Concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 50 nmol/L superiores a las basales se alcanzan en 0.5 – 1.5 horas después de la administración oral única de 0.451 mg de levomefolato cálcico.^{154 155}

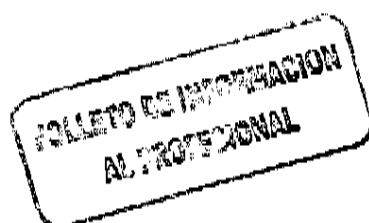
Distribución

Se ha reportado una cinética bifásica de los folatos con un depósito de recambio rápido y uno lento. El depósito de recambio rápido, que refleja probablemente el folato absorbido recientemente, es consistente con la vida media terminal de aproximadamente 4 - 5 horas después de la administración oral única de 0.451 mg de levomefolato cálcico^{154 155}. El depósito de recambio lento, que refleja el recambio de poliglutamato de folato,^{156 157} tiene un tiempo medio de permanencia mayor o igual a 100 días. El folato exógeno y un ciclo enterohepático del folato ayudan a mantener un aporte constante de L-5-metil-THF¹⁵⁸.

El L-5-metil-THF es el folato predominante en la circulación sanguínea y, por tanto, la forma de folato normalmente transportada al interior de los tejidos periféricos a ser usada para el metabolismo celular del folato¹⁵⁹. Hay tres mecanismos fisiológicos para el transporte y la captación del L-5-metil-THF por varios tipos de células: dos mecanismos de transporte activo mediado por transportador (el transportador de folato reducido y el receptor de folato) y difusión pasiva^{160 161}.

Metabolismo

EL L-5-metil-THF es la forma principal de transporte de folato en el plasma. Comparando 0.451 mg de levomefolato cálcico con 0.4 mg de ácido fólico, se encontró un patrón similar de otros folatos circulantes importantes¹⁵⁹. La incorporación de L-5-metil-THF al metabolismo celular del folato es precedida por la conversión a L-tetrahidrofolato mediante la reacción de la metionina sintasa antes de conseguir poliglutamación efectiva y retención tisular. Las coenzimas de folato están implicadas en tres ciclos metabólicos interrelacionados principales en el citosol de las células. Estos ciclos se requieren para la síntesis de timidilato y purinas, precursores de la síntesis de ARN y ADN, y para la síntesis de metionina a partir de homocisteína y la interconversión de serina y glicina.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Eliminación

El L-5-metil-THF se elimina del cuerpo por excreción urinaria de folatos intactos y productos catabólicos, así como también por excreción fecal mediante un proceso cinético bifásico. Una disminución rápida de la concentración urinaria y fecal de folatos y sus catabolitos con una vida media de varias horas es seguida por una disminución larga con una vida media de aproximadamente 100 - 360 días.^{156 162 163}

Condiciones de estado estable

Las condiciones de estado estable de L-5-metil-THF en plasma después de la ingesta de 0.451 mg de levomefolato cálcico se alcanzan después de aproximadamente 8-16 semanas, dependiendo de los niveles basales¹⁶⁴. El estado estable se alcanza en los glóbulos rojos con retraso¹⁶⁴, debido a la larga duración de la vida de los glóbulos rojos de aproximadamente 120 días.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos sobre la drospirenona y el etinilestradiol no revelaron riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores dependientes de hormonas.^{165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191}

Los datos preclínicos sobre el levomefolato cálcico no revelaron riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad en la reproducción.^{192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202}

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio
Hipromelosa
Macrogol 6000
Talco
Dióxido de titanio
Óxido de hierro amarillo
Óxido de hierro rojo



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

7. APÉNDICES

7.1 Apéndice 1 ^{120 121}

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con Yasmin son náusea y dolor mamario. Se presentaron en > 6 % de las usuarias.

Los eventos adversos serios son tromboembolismo arterial y venoso.

Resumen tabulado de eventos adversos

Las frecuencias de los EA reportados en ensayos clínicos con Yasmin (N= 4897) se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos que se presentaron en al menos el 2% de las usuarias en ensayos clínicos con Yasmin se exponen en la tabla siguiente:

Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Evento adverso	Incidencia
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional	116 (2.4%)
Trastornos del sistema nervioso	Migraña	122 (2.5%)
Trastornos gastrointestinales	Náusea	427 (8.7%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario	324 (6.6%)

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.

Eventos adversos observados en menos del 2% de las pacientes: Trastornos psiquiátricos: Depresión/humor depresivo; Disminución y pérdida de la libido; Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Sangrado uterino inesperado, Sangrado del aparato genital (sin más especificación).

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso de Yasmin post comercialización:

Trastornos vasculares: Eventos tromboembólicos arteriales y venosos (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)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Eritema multiforme

Debido a que estos eventos se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de forma confiable o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

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

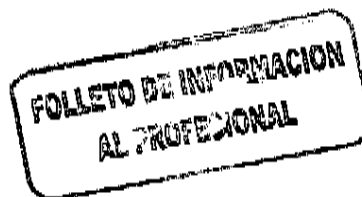
- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama está aumentada de forma muy ligera entre usuarias de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número de casos adicionales es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)

Otras afecciones

- 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)

Interacciones

Sangrado intraciclico y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los anticonceptivos orales (ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").



Ref.:RF358171/12

Reg.ISP N°:F-19696/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

CCDS4

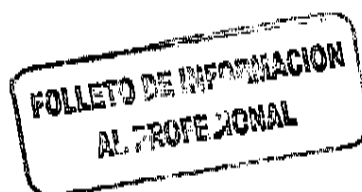
Fecha de revisión: 26 de Octubre 2010.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

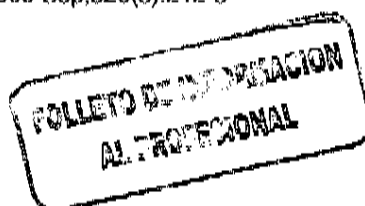
Referencias

- ¹ Description of the Drug Product P.1.01, Composition of the Drug Product P.1.02.
- ² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.2.2 Changing from a progestogen-releasing intrauterine system (IUS)
- ³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.2.2 Starting on the Pill following first-trimester abortion
- ⁴ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.2.2 Starting on the Pill following second-trimester abortion or delivery in non-breast-feeding women
- ⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.2.3 Management of missed tablets
- ⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.2.4 Advice in case of gastrointestinal disturbance
- ⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Venous or arterial thrombosis and cerebrovascular accident
- ⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Severe or multiple risk factors for thrombosis
- ⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Migraine
- ¹⁰ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Sex-hormone dependent malignancies
- ¹¹ Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75: 344–354. and Long-term Active Surveillance Study for Oral Contraceptives (LASS), 2nd update report based on study status of May 2009
- ¹² Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353: 1167-73.
- ¹³ Köföncü E. Justification Document - Evaluation of adverse events from postmarketing experience, dd 28.10.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yasmin Plus) and 11 to 12 (Yasmin)
- ¹⁴ The US National Institute of Neurological Disorders and Stroke
- ¹⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Obesity
- ¹⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Family history of thromboembolism
- ¹⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Immobilization, surgery and trauma
- ¹⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Dyslipoproteinemia
- ¹⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Hypertension
- ²⁰ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Valvular heart disease and atrial fibrillation
- ²¹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Varicose veins
- ²² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Superficial thrombophlebitis
- ²³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism
- ²⁴ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Systemic Lupus Erythematosus, Hemolytic Uremic Syndrome and Inflammatory Bowel Disease
- ²⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Sickle cell disease
- ²⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Migraine as influenced by COCs
- ²⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Biochemical risk factors



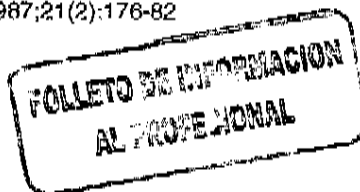
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ²⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Breast Cancer
- ²⁹ Clinical Research Report B682
- ³⁰ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Pancreatitis as influenced by COCs
- ³¹ Krattenmacher R, Dobrindt C, Hegele-Hartung Ch. Effects of drospirenone on blood pressure and heart rate in rats measured by highly sensitive radiotelemetry. *Gynecol Endocrinol* 1996;10, Suppl. 2:183-185
- ³² Berger V, Beier S, Elger W, Müller U, Stock G. Influence of different progestogens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats. *Contraception* 1992;46:83-97
- ³³ Nichols M, Robinson G, Bounds W et al. Effect of four oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993;47:367-376
- ³⁴ The WHO multi-center trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives. I: Comparison with IUD. *Contraception* 1989;40:129-145
- ³⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Hypertension as influenced by COCs
- ³⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Jaundice and/or pruritus related to cholestasis
- ³⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Cholelithiasis
- ³⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Porphyria
- ³⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Systemic lupus erythematosus as influenced by COCs
- ⁴⁰ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Hemolytic uremic syndrome as influenced by COCs
- ⁴¹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Sydenham's chorea
- ⁴² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Herpes gestationis
- ⁴³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Otosclerosis-related hearing loss
- ⁴⁴ Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Mar;105(3):541-6
- ⁴⁵ Bowen B, Hawk JJ, Sibunka S, Hovick S, Weiler JM. A review of the reported defects in the human C1 esterase inhibitor gene producing hereditary angioedema including four new mutations. *Clin Immunol.* 2001 Feb;98(2):157-63
- ⁴⁶ Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213-7
- ⁴⁷ Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep;106(3):546-50
- ⁴⁸ Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Jul;25(1 Pt 2):155-61
- ⁴⁹ Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001 Nov 12;161(20):2417-29
- ⁵⁰ Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000 Jul 15;356(9225):213-7
- ⁵¹ Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Sep;106(3):546-50
- ⁵² Gordon EM, Ratnoff OD, Saito H, Donaldson VH, Pensky J, Jones PK. Rapid fibrinolysis, augmented Hageman factor (factor XII) titers, and decreased C1 esterase inhibitor titers in women taking oral contraceptives. *J Lab Clin Med.* 1980 Nov;96(5):762-9
- ⁵³ Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. *Br J Dermatol.* 1986 Dec;115(6):731-4
- ⁵⁴ McGlinchey PG, McCluskey DR. Hereditary angioedema precipitated by estrogen replacement therapy in a menopausal woman. *Am J Med Sci.* 2000 Sep;320(3):212-3



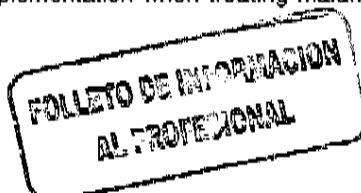
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ⁵⁵ Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003 Mar;114(4):294-8
- ⁵⁶ Andre C, Andre F, Veyssière-Balter C, Rousset H. Oedème angio-neurotique acquis induit par la contraception hormonale. *Presse Med* 2003;32:831-5
- ⁵⁷ Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology.* 2003;206(2):106-9
- ⁵⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Carbohydrate metabolism as influenced by COCs
- ⁵⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Inflammatory bowel disease as influenced by COCs
- ⁶⁰ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.2 Medical examination/consultation
- ⁶¹ Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001;153(10):961-8
- ⁶² Morgan SL, Baggott JE, Alarcón GS. Methotrexate in rheumatoid arthritis: folate supplementation should always be given. *BioDrugs.* 1997;8(3):164-75
- ⁶³ Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2374-81
- ⁶⁴ Girdwood RH. Trimethoprim-sulphamethoxazole: long-term therapy and folate levels. *Med J Aust.* 1973;1(2):Suppl:34-7
- ⁶⁵ Hjortshøj A, Elsborg L, Jensen E. Folate status during long-term therapy with trimethoprim and sulphadiazine. *Chemotherapy.* 1978;24(5):327-31
- ⁶⁶ Franklin JL, Rosenberg HH. Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effects of salicylazosulfapyridine (Azulfidine). *Gastroenterology.* 1973;64(4):517-25.
- ⁶⁷ Elsborg L, Larsen L. Folate deficiency in chronic inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol.* 1979;14(8):1019-24
- ⁶⁸ Halsted CH, Gandhi G, Tamura T. Sulfasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1981;305(25):1513-7
- ⁶⁹ Swinson CM, Perry J, Lumb M, Levi AJ. Role of sulphasalazine in the aetiology of folate deficiency in ulcerative colitis. *Gut.* 1981;22(6):456-61
- ⁷⁰ Longstreth GF, Green R. Folate status in patients receiving maintenance doses of sulfasalazine. *Arch Intern Med.* 1983;143(5):902-4.
- ⁷¹ Goldberg J. Sulfasalazine and folate deficiency. *JAMA.* 1983;249(6):729
- ⁷² Pironi L, Comia GL, Ursitti MA, Dallasta MA, Miniello R, Fasano F, Miglioli M, Barbara L. Evaluation of oral administration of folic and folinic acid to prevent folate deficiency in patients with inflammatory bowel disease treated with salicylazosulfapyridine. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988;8(2):143-8.
- ⁷³ Mason JB, Zimmerman J, Otradovec CL, Selhub J, Rosenberg IH. Chronic diuretic therapy with moderate doses of triamterene is not associated with folate deficiency. *J Lab Clin Med.* 1991;117(5):365-9
- ⁷⁴ Humminghake DB. Bile-acid sequestrant therapy. *J. Drug. Dev.* 1990;3(Suppl 1): 205-9
- ⁷⁵ West RJ, Lloyd JK. The effect of cholestyramine on intestinal absorption. *Gut.* 1975;16(2):93-8
- ⁷⁶ Cayen MN. Disposition, metabolism and pharmacokinetics of antihyperlipidemic agents in laboratory animals and man. *Pharmacol Ther.* 1985;29(2):157-204
- ⁷⁷ Karabiber H, Sonmezgoz F, Ozerol E, Yakinci C, Oflu B, Yologlu S. Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid. *Brain Dev.* 2003;25(2):113-5
- ⁷⁸ Goggin T, Gough H, Bissessar A, Crowley M, Baker M, Callaghan N. A comparative study of the relative effects of anticonvulsant drugs and dietary folate on the red cell folate status of patients with epilepsy. *Q J Med.* 1987;65(247):911-9
- ⁷⁹ Collins CS, Bailey LB, Hillier S, Cerda JJ, Wilder BJ. Red blood cell uptake of supplemental folate in patients on anticonvulsant drug therapy. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(6):1445-50
- ⁸⁰ Weber TH, Knuutila S, Tammisto P, Tontti K. Long-term use of phenytoin: Effects on whole blood and red cell folate and haematological parameters. *Scand J Haematol.* 1977;18(2):81-5
- ⁸¹ Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res.* 2001;47(1-2):27-35
- ⁸² Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. *Ann Neurol.* 1987;21(2):176-82



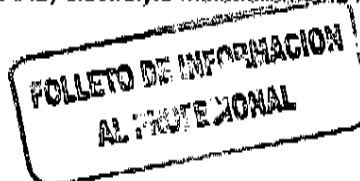
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMÍN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ⁸³ Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci.* 1997;145(1):109-12
- ⁸⁴ Craig J, Morrison P, Morrow J, Patterson V. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. *Seizure.* 1999;8(4):253-4
- ⁸⁵ Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I, Senf MH, Benjamín A, Dubeau F, Andermann F, Andermann E. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia.* 2001;42(6):750-3
- ⁸⁶ Candito M, Nairni M, Boisson C, Rudigoz JC, Gaucherand P, Guéant JL, Luton D, Van Obberghen E. Plasma vitamin values and antiepileptic therapy: case reports of pregnancy outcomes affected by a neural tube defect. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(1):62-4
- ⁸⁷ Clinical Research Report A186. Absolute bioavailability, excretory balance, and qualitative investigation of the biotransformation of 14C-ZK30595 following i.v. and p.o. administration in healthy, elderly female volunteers
- ⁸⁸ Lamictal Prescribing Information
- ⁸⁹ Holdich T et al. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 1991;32, Suppl 1:96
- ⁹⁰ Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47:151-4.
- ⁹¹ Sabers A, Öhman I et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61: 570-571
- ⁹² Sidhu J, Bulsara S, et al. A bidirectional pharmacokinetic interaction study of lamotrigine and the combined oral contraceptive pill in healthy subjects. *Epilepsia* 2004;46,Suppl.7
- ⁹³ WHO Drug Information Vol 18, No.4, 2004;p 274
- ⁹⁴ Reimers A, Helde G et al. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentration. *Epilepsia* 2005;46(9):1414-1417
- ⁹⁵ Nonclinical Research Report AV29. Inhibition of different human liver cytochrome P450 enzymes expressed in genetically engineered V79 cells by drospirenone
- ⁹⁶ Nonclinical Research Report AZ55. An investigation of the potential for ZK30595 to inhibit cytochrome P450 2C9, 2C19, and 3A4 in human hepatocytes
- ⁹⁷ Nonclinical Research Report AY05. Investigation into the inhibition mechanism of drospirenone in comparison to troleandomycin towards human liver cytochrome P450 3A4 in vitro
- ⁹⁸ Nonclinical Research Report B277
- ⁹⁹ Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. *Ann Pharmacother.* 1995;29(7-8):726-35
- ¹⁰⁰ Dervieux T, Furst D, Lein DO, Capps H, Smith K, Caldwell J, Kremer J. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1180-5
- ¹⁰¹ Khanna D, Park GS, Paulus HE, Simpson KM, Elashoff D, Cohen SB, Emery P, Dorrier C, Furst DE. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: post hoc analysis from two randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3030-8
- ¹⁰² Morgan SL, Oster RA, Lee JY, Alarcón GS, Baggott JE. The effect of folic acid and folinic acid supplements on purine metabolism in methotrexate-treated rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3104-11
- ¹⁰³ Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1169-74
- ¹⁰⁴ Metz J. Folic acid metabolism and malaria. *Food Nutr Bull.* 2007;28(4 Suppl):S640-9
- ¹⁰⁵ Carter JY, Loolpapit MP, Lema OE, Tome JL, Nagelkerke NJ, Watkins WM. Reduction of the efficacy of antifolate antimalarial therapy by folic acid supplementation. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(1):166-70
- ¹⁰⁶ Mulenga M, Malunga P, Bennett S, Thuma P, Shulman C, Fielding K, Greenwood B. Folic acid treatment of Zambian children with moderate to severe malaria anemia. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Jun;74(6):986-90
- ¹⁰⁷ Dzhanjalama FK, Macheso A, Kublin JG, Taylor TE, Barnes KI, Molyneux ME, Plowe CV, Smith PJ. Blood folate concentrations and in vivo sulfadoxine-pyrimethamine failure in Malawian children with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(3):267-72
- ¹⁰⁸ Mbaye A, Richardson K, Balajo B, Dunyo S, Shulman C, Milligan P, Greenwood B, Walraven G. Lack of inhibition of the anti-malarial action of sulfadoxine-pyrimethamine by folic acid supplementation when used for intermittent preventive treatment in Gambian primigravidae. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(6):960-4
- ¹⁰⁹ Ouma P, Parise ME, Hamel MJ, Ter Kuile FO, Otieno K, Ayisi JG, Kager PA, Steketee RW, Slutsker L, van Eijk AM. A randomized controlled trial of folate supplementation when treating malaria in pregnancy with sulfadoxine-pyrimethamine. *PLoS Clin Trials.* 2006;1(6):e28



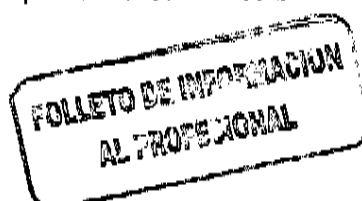
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ¹¹⁰ van Eijk AM, Ouma PO, Williamson J, Ter Kulle FO, Parise M, Otieno K, Hamel MJ, Ayisi JG, Kariuki S, Kager PA, Slutsker L. Plasma folate level and high-dose folate supplementation predict sulfadoxine-pyrimethamine treatment failure in pregnant women in Western Kenya who have uncomplicated malaria. *J Infect Dis.* 2008;198(10):1550-3
- ¹¹¹ Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 1998;25(1):36-43.
- ¹¹² Katchamart W, Ortiz Z, Shea B, Tugwell P, Bombardier C. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis - a systematic review. *Canadian Rheumatology Association Meeting. J Rheumatol* 2008;35(6):1197-8
- ¹¹³ Clinical Research Report B990
- ¹¹⁴ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.5 Laboratory tests
- ¹¹⁵ Clinical Research Reports 9274, 9970
- ¹¹⁶ Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Heithecker R. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gyn Endocrinol* 2000;14:204-213
- ¹¹⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.6 Pregnancy
- ¹¹⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.6 Lactation
- ¹¹⁹ Clinical Research Report A199. Multicenter, open, non-comparative study of the breast milk passage of drospirenone after single oral administration of SH T 470 FA in healthy, lactating women
- ¹²⁰ Koefuencuc E. Justification Document - Evaluation of adverse events from postmarketing experience, dd 26.10.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yasmin Plus) and 11 to 12 (Yasmin)
- ¹²¹ Marr J. Justification Document - Evaluation of adverse events observed in clinical studies, dd 26.10.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yasmin Plus) and 11 to 12 (Yasmin)
- ¹²² Bostom AG, Shemin D, Bagley P, Massy ZA, Zanabli A, Christopher K, Spiegel P, Jacques PF, Dworkin L, Selhub J. Controlled Comparison of L-5 Methyltetrahydrofolate versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Circulation.* 2000;101:2829-2832
- ¹²³ Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühi-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: Final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives (EURAS-OC) based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 75: 344-354, 2007.
- ¹²⁴ Heit J A et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population-based study. *Annals of Internal Medicine*:2005;143/10:697-708
- ¹²⁵ Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of Thromboembolism in Women Taking Ethinylestradiol/Drospirenone and Other Oral Contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110:587-593
- ¹²⁶ Lynen R. Justification Document - Risk of Thromboembolism in Women Taking Ethinylestradiol/Drospirenone and Other Oral Contraceptives, dd 26.10.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yasmin Plus) and 11 to 12 (Yasmin)
- ¹²⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 5 Non-contraceptive health benefits
- ¹²⁸ Daly L. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995;274/21:1698-1702
- ¹²⁹ MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study. *Lancet.* 1991;338:131-137
- ¹³⁰ Botto L. D. Neural tube defects. *New England Journal of Medicine* 1999;341/20:1509-1519
- ¹³¹ Clinical Research Report A151. A multi-center, open-labelled, randomized study on cycle control and tolerance of SH T 470 FA in comparison with Marvelon® in up to 26 cycles under long-term contraceptive use.
- ¹³² Clinical Research Report AM91. Double-blind, randomized, multi-center, parallel group comparison of SH T 470 FA and Microgynon® over 3 cycles in women with premenstrual syndrome (PMS).
- ¹³³ Freeman EW et al. Evaluation of a unique contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Journal of Womens Health & Gender-based Medicine* 2001;10,6:561-69.
- ¹³⁴ Brown C et al. A new monophasic oral contraceptive containing drospirenone - effect on premenstrual symptoms. *Journal of Reproductive Medicine* 2002;47,1:14-22.
- ¹³⁵ Clinical Research Report AL84. Single-center, open, randomized study on the influence of SH T 470 FA on lipid and carbohydrate metabolism in comparison to Marvelon® in 60 healthy women under 13 cycles of contraceptive use.
- ¹³⁶ Clinical Research Report 9970. Study of the influence of SHT470F, SHT470I and SHT470K on parameters of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) electrolyte metabolism and lipid and carbohydrate metabolism.



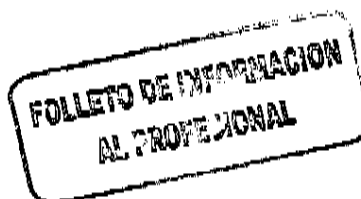
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ¹³⁷ Clinical Research Report 9274. Controlled study on pharmacodynamics and pharmacokinetics of the combination drospirenone/ethinylestradiol over 3 months with Microgynon as a reference.
- ¹³⁸ Clinical Research Report A892. A multicenter, open-label randomized study of the dose-dependency of the ovulation-inhibitory effect under oral administration of drospirenone for one cycle.
- ¹³⁹ Clinical Research Report 8235. Absolute and relative bioavailability of ZK 30595 after oral administration of SHT 470C and SHT 470D, respectively to 8 young women.
- ¹⁴⁰ Clinical Research Report A166. Absolute bioavailability, excretory balance, and qualitative investigation of the biotransformation of ¹⁴C-ZK30595 following i.v. and p.o. administration in healthy, elderly female volunteers
- ¹⁴¹ Clinical Research Report A470. Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol following oral administration of SHT 470E and SHT 470F to female volunteers over 3 months.
- ¹⁴² Clinical Research Report A733. Influence of food intake on the resorption and the systemic availability of drospirenone (DRSP) and ethinylestradiol (EE) after single oral administration of 6 mg DRSP in combination with 60 µg EE.
- ¹⁴³ Non-clinical Research Report B186. Biotransformation of drospirenone in genetically engineered V79 cells expressing different liver cytochrome P450 enzymes in vitro.
- ¹⁴⁴ Non-clinical Research Report AY74. Metabolism of drospirenone in human liver microsomes in vitro.
- ¹⁴⁵ Clinical Research Report 9776. Investigation on the pharmacokinetic interaction of ZK 30595 and ethinylestradiol following a single oral dose of 3 mg ZK 30595 as well as the combination 3 mg ZK 30595 + 30µg ethinylestradiol.
- ¹⁴⁶ Blode H et al. A 1-year pharmacokinetic investigation of a novel oral contraceptive containing drospirenone in healthy female volunteers. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2000;4:256-264
- ¹⁴⁷ Clinical Research Report B 682
- ¹⁴⁸ Clinical Research Report A03161
- ¹⁴⁹ Clinical Research Reports A01222, A03773, A03328
- ¹⁵⁰ Hümpel M, Nieuweboer B, Wendt H et al. Investigations of pharmacokinetics of ethinylestradiol to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception* 1979;19:421-432
- ¹⁵¹ Speck U, Wendt H, Schulze PE et al. Bioavailability and pharmacokinetics of cyproterone acetate-¹⁴C and ethinylestradiol-³H after oral administration as a coated tablet (SHB 209AB). *Contraception* 1976;14:151-163
- ¹⁵² Kuhnz W, Blode H, Zimmermann H. Pharmacokinetics of Exogenous Natural and Synthetic Estrogens and Antiestrogens. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 135/II Estrogens and Antiestrogens II. 1999:281-291
- ¹⁵³ Kuhnz W, Pfeiffer M, Al-Yacoub G. Protein binding of the contraceptive steroids gestodene, 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol in human serum. *J Steroid Biochem* 1990;35:313-318
- ¹⁵⁴ Clinical study reports A28575
- ¹⁵⁵ Clinical study reports A27410
- ¹⁵⁶ Krundick CL, Fukushima K, Fukushima T, Shlota T, Butterworth CE Jr. A long-term study of the excretion of folate and pterins in a human subject after ingestion of ¹⁴C folic acid, with observations on the effect of diphenylhydantoin administration. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978;31:88-93
- ¹⁵⁷ von der Porten AE, Gregory JF 3rd, Toth JP, Cerda JJ, Curry SH, Bailey LB. In vivo folate kinetics during chronic supplementation of human subjects with deuterium-labeled folic acid. *J. Nutr.* 1992;122:1293-9
- ¹⁵⁸ Steinberg SE. Editorial review: Mechanisms of folate homeostasis. *Am. J. Physiol.* 1984;G319-G324
- ¹⁵⁹ Clinical study report A39814
- ¹⁶⁰ Sirotnak FM and Tolner B. Carrier-mediated membrane transport of folates in mammalian cells. *Annu. Rev. Nutr.* 1999;19: 91-122
- ¹⁶¹ Anthony AC. The biological chemistry of folate receptors. *Blood.* 1992;79:2807-20
- ¹⁶² Clifford AJ, Arjomand A, Dueker SR, Schneider PD, Buchholz BA, Vogel JS. The dynamics of folic acid metabolism in an adult given a small tracer dose of ¹⁴C-folic acid. In: Clifford and Müller (ed.): *Mathematical modeling in experimental nutrition*. NY 1998
- ¹⁶³ Buchholz BA, Arjomand A, Dueker SR, Schneider PD, Clifford AJ, Vogel JS. Intrinsic erythrocyte labeling and attomole pharmacokinetic tracing of ¹⁴C-labeled folic acid with accelerator mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 1999;269:348-52
- ¹⁶⁴ Clinical Study report A39814, A43598
- ¹⁶⁵ Nonclinical Research Report 8716. ZK 30.595 - Systemic tolerance study in female rats after daily per os (intra-gastric) administration over a period of about 27 weeks.
- ¹⁶⁶ Nonclinical Research Report 8717. ZK 30.595 - Systemic tolerance study in female monkeys (*macaca fascicularis*) after daily per os (intra-gastric) administration over a period of about 27 weeks.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ¹⁶⁶ Nonclinical Research Report 9877. Ethinylestradiol plus drospirenone: Systemic tolerance and dose-range finding study in female rats after daily per os (intra-gastric) administration of either the compound combination or ethinylestradiol or drospirenone alone over a period of about 14 weeks.
- ¹⁶⁸ Nonclinical Research Report A861. Effect of drospirenone (ZK 30.5959) on liver growth and cytochrome P-450 dependent monooxygenase in liver microsomes after daily i.g. application over a period of 7 days in female rats.
- ¹⁶⁹ Nonclinical Research Report A418. Ethinylestradiol and drospirenone: Systemic tolerance study in monkeys (*Macaca fascicularis*) after intra-gastric administration over a period of 53 to 54 weeks.
- ¹⁷⁰ Nonclinical Research Report A544. Ethinylestradiol and drospirenone: Systemic tolerance study in rats after intra-gastric administration over a period of 52 to 53 weeks.
- ¹⁷¹ Nonclinical Research Report AG63. Ethinylestradiol and drospirenone: Tumorigenicity study over 106 to 110 weeks in rats with intra-gastric administration.
- ¹⁷² Nonclinical Research Report AZ86. Oncogenicity study by oral gavage administration to female CD-1 mice for 104 weeks.
- ¹⁷³ Nonclinical Research Report 9818. Drospirenone - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rat after daily intra-gastric administration from day 6 to day 15 of gestation.
- ¹⁷⁴ Nonclinical Research Report 9990. Drospirenone - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after daily intra-gastric administration from day 6 to day 18 of gestation.
- ¹⁷⁵ Nonclinical Research Report A145. Ethinylestradiol plus drospirenone: Study on feminization in the rat after daily i.g. administration from day 14 to day 21 p.c.
- ¹⁷⁶ Nonclinical Research Report A592. Ethinylestradiol plus drospirenone: Evaluation of the report entitled "ZK 4.944 + ZK 30.595 - Study of the course of gestation in rats after daily intra-gastric administration from day 0 to day 6 of gestation" of Hazleton Deutschland GmbH, Münster, dated 26. Nov. 1992.
- ¹⁷⁷ Nonclinical Research Report A595. Ethinylestradiol plus drospirenone: Evaluation of the report entitled "ZK 4.944 + ZK 30.595 - Special oral (gavage) fertility study in the female rat" of Hazleton Deutschland GmbH, Münster, dated 23. Nov. 1992.
- ¹⁷⁸ Nonclinical Research Report A709. Ethinylestradiol plus drospirenone: Evaluation of the report entitled "ZK 4.944 + ZK 30.595 - Oral (gavage) perinatal and postnatal toxicity study in the rat (with mating of the F1 generation" of Hazleton Deutschland GmbH, Münster, dated 6. Aug. 1993.
- ¹⁷⁹ Nonclinical Research Report A740. Ethinylestradiol plus drospirenone: Evaluation of the report entitled "ZK 4.944 + ZK 30.595 - Oral (gavage) embryotoxicity including teratogenicity study in the *Cynomolgus* monkey" and the appertaining "supplementary histopathology report" of Hazleton Deutschland GmbH, Münster, dated 30. Jun. 1992 and 22. Jul. 1993 HD Project No. 014-062.
- ¹⁸⁰ Nonclinical Research Report A807. Drospirenone - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after daily intra-gastric administration from day 6 to 18 of gestation - Investigation into the reproducibility of findings of a previous study in rabbits (TX 91.114).
- ¹⁸¹ Nonclinical Research Report AW45. Assessment of relative exposures to drospirenone in animal species versus humans which were reported during the drug development period.
- ¹⁸² Nonclinical Research Report 8494. ZK 30.595 - Evaluation in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test with preincubation.
- ¹⁸³ Nonclinical Research Report 8495. ZK 30.595 - Evaluation of the clastogenic potential in the human lymphocyte test.
- ¹⁸⁴ Nonclinical Research Report 8716. ZK 30.595 - Systemic tolerance study in female rats after daily per os (intra-gastric) administration over a period of about 27 weeks.
- ¹⁸⁵ Nonclinical Research Report 8724. Studies on the mutagenic potential of ZK 30.595 in the mouse micronucleus test.
- ¹⁸⁶ Nonclinical Research Report 9211. Evaluation in a bacterial mutagenicity test with *Escherichia coli*, strain WP2 uvrA.
- ¹⁸⁷ Nonclinical Research Report 9313. Evaluation of gene mutations in mammalian cells in culture: HGPRT-test with V79 cells.
- ¹⁸⁸ Nonclinical Research Report A934. Evaluation of the report: Unscheduled DNA synthesis in primary hepatocytes of female rats in vitro with drospirenone (ZK 30.595); CCR Projekt 435903 - Prepared by Cytotest Cell Research, Roßdorf, 20. Jan. 1994.
- ¹⁸⁹ Nonclinical Research Report AG18. DNA adduct analysis in liver of male and female rats after daily intra-gastric administration of chlormadinone acetate, megestrol acetate, drospirenone, ethinyl-estradiol, norethisterone acetate, gestodene, estradiol or progesterone.



Ref.:RF358171/12

Reg.ISP N°:F-19696/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YASMIN METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- ¹⁸⁰ Nonclinical Research Report AG49. Study to evaluate the potential of drospirenone to induce unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures.
- ¹⁸¹ Nonclinical Research Report AN 95. Use of human liver slices for the detection of drug induced DNA-adducts in vitro by means of ³²P-postlabelling technique.
- ¹⁸² T14420 (Merck study number), Acute toxicity study in rats after oral administration
- ¹⁸³ T14189 (Merck study number) Acute toxicity study in rats after dermal administration
- ¹⁸⁴ 758316 (RCC study number) + Amendment, Calcium-L-Mefolinate (L-MTHF) - 13-week oral toxicity (gavage) study in Wistar rats
- ¹⁸⁵ T14750 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinat - Bacterial mutagenicity assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli
- ¹⁸⁶ T14846 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinat - In vitro mammalian cell gene mutation test (L5178Y / TK^{+/+})
- ¹⁸⁷ T14803 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinal - Micronucleus test in male rats after oral administration
- ¹⁸⁸ 70/99-D6173 (Covance report number), Art. 100461 (Calcium-L-Mefolinate): Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an in vivo/in vitro procedure
- ¹⁸⁹ Art. 100461 - T 9453 (Merck study number), Art. 100461 (Metafolin®) -Prenatal developmental toxicity study after oral administration to rats
- ²⁰⁰ T14490 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinat - Primary skin irritation test in rabbits
- ²⁰¹ T14191 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinat - Primary eye irritation test in rabbits
- ²⁰² T14492 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinal - Local tolerance (Skin sensitization)

