

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

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yaz Metafolin comprimidos recubiertos

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

24 comprimidos recubiertos de color rosa que contienen hormonas.
Cada comprimido recubierto contiene 0.020 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

4 comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas:
Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 0.451 mg de levomefolato cálcico.

Excipiente: lactosa 48 mg

3 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubiertos²

4 DATOS CLÍNICOS

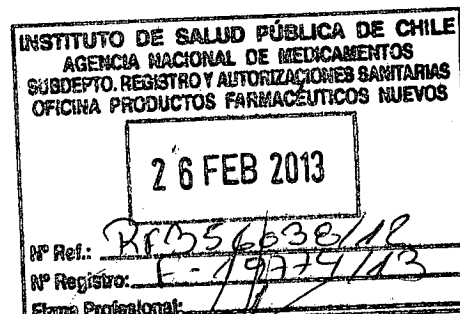
4.1 Indicación(es)

Anticonceptivo oral³.

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.

Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres desde los 14 años de edad, que eligen utilizar anticoncepción oral.

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4.2 Posología y método de administración

4.2.1 Método de administración

Vía oral

4.2.2 Pauta posológica

¿Cómo tomar Yaz 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 con cubierta pelicular de color naranja claro sin hormonas (última fila) y puede no haber finalizado antes de comenzar el próximo envase.

¿Cómo comenzar Yaz 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 Yaz 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 Yaz 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 progestágeno⁴*



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La mujer puede cambiar en cualquier día de la minipíldora (de un implante o del SIU⁵ 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 trimestre⁶*

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

- *Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre⁷*

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

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

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido⁸

Se pueden ignorar los comprimidos olvidados con cubierta pelicular 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 con cubierta pelicular **de color rosa que contienen hormonas**:

Si la usuaria se retrasa **menos de 24 horas⁹** 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 24 horas¹⁰** 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 (téngase en cuenta que el intervalo recomendado de comprimidos sin hormonas es de 4 días)¹¹
2. se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.



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

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

• *Día 1-7*

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúe tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca esté de la fase de comprimidos recubiertos de color naranja claro sin hormonas, mayor es el riesgo de embarazo.

• *Día 8-14*

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

• *Día 15-24*

El riesgo de reducción de la seguridad es inminente debido a la cercanía de la fase de comprimidos 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 rosa. Deben desecharse los 4 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 rosa que contienen hormonas del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intracíclico.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

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

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales ¹²

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.¹³

Si se producen vómitos en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de un comprimido recubierto de color rosa 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.

1.1.1 ¿Cómo desplazar periodos o cómo retrasar periodos?

Para retrasar un periodo, la mujer debe continuar con otro envase de Yaz Metafolin sin tomar los comprimidos recubiertos 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 color rosa del segundo envase. Durante la extensión, la mujer puede experimentar sangrado intracíclico o manchado. A continuación, la toma regular de Yaz 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 una hemorragia 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



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

Yaz 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. Yaz Metafolin no está indicado después de la menopausia.

4.2.3.3 Pacientes con insuficiencia hepática

Yaz 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

Yaz 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.¹⁴
- 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")¹⁵.
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.¹⁶
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares.
- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal severa o fracaso renal agudo.
- Presencia o antecedente de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o las mamas).¹⁷
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Embarazo conocido o sospechado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.



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

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 trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar a tomar un AOC o reanudar (después de un intervalo sin comprimidos de 4 semanas o más) el mismo AOC o uno diferente. Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.¹⁸

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 usuarias de AOC que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.¹⁹

El TEV puede ser potencialmente mortal o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos).^{20 21}

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 incluir²²: 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 incluir²³: 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).

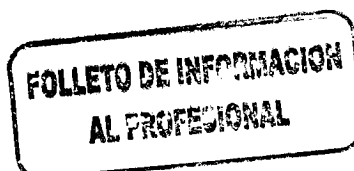
Un evento tromboembólico arterial puede incluir accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina, 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.²⁴

Los síntomas de IM pueden incluir²⁵: 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.²⁶

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular²⁷ aumenta con:

- la edad;
- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2);²⁸
- antecedentes familiares positivos (es decir, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano o un progenitor a una edad relativamente joven). Si se sospecha o conoce una predisposición hereditaria, se deberá remitir a la mujer a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier AOC;²⁹



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- 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 reanudar hasta dos semanas después de volver a la movilidad completa³⁰.
- tabaquismo (a mayor consumo y a mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- dislipoproteinemia;³¹
- hipertensión arterial;³²
- migraña;³³
- enfermedad valvular cardíaca;³⁴
- fibrilación auricular;³⁵

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas³⁶ y la tromboflebitis superficial³⁷ 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 mellitus³⁸, lupus eritematoso sistémico³⁹, síndrome hemolítico urémico⁴⁰, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)⁴¹ y anemia de células falciformes⁴².

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 AOC⁴³.

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 anticardiolipina, anticoagulante lúpico)⁴⁴.

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
YAZ 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. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número adicional de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias recientes y actuales de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo podría deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado ⁴⁵.

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.

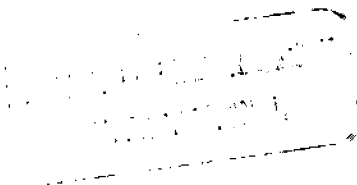
Los tumores malignos pueden ser potencialmente mortales o pueden tener un desenlace fatal.⁴⁶

Otras condiciones

En pacientes con insuficiencia renal puede verse limitada la capacidad de excreción de potasio. En un estudio clínico, la ingestión de drospirenona no mostró efecto sobre la concentración de potasio sérico en pacientes con alteración renal leve o moderada. Sólo cabe suponer un riesgo teórico de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal, cuyo nivel de potasio sérico pretratamiento se encuentre en el límite superior del intervalo de referencia, y que están utilizando adicionalmente fármacos ahorradores de potasio.⁴⁷

Las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando utilizan AOC ⁴⁸.

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 ^{49 50 51 52 53} normotensas que emplean otros anticonceptivos orales combinados ^{54 55}. 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 ⁵⁶.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 ⁵⁷; formación de cálculos biliares ⁵⁸; porfiria ⁵⁹; lupus eritematoso sistémico ⁶⁰; síndrome hemolítico urémico ⁶¹; corea de Sydenham ⁶²; herpes gravídico ⁶³; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis ⁶⁴.

En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. ^{65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78}

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso del AOC hasta que se normalicen los marcadores de la función hepática. La recurrencia de una ictericia colestática que se presentó por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción de los AOC ⁷⁹.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan AOC de baja dosis (que contienen < 0.05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras toman AOC ⁸⁰.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se han asociado con el uso de AOC ⁸¹.

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 rosa 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 tener en cuenta esta cantidad.

1.1.2 Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el uso de los AOC, es necesario realizar una historia médica y una exploración clínica completas, orientadas por las contraindicaciones (sección "Contraindicaciones") y advertencias (sección "Advertencias"), y deben repetirse periódicamente ⁸². 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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.

1.1.3 Disminución de la eficacia

La eficacia de los AOC puede reducirse en el caso de p. ej. comprimidos recubiertos olvidados de color rosa que contienen hormonas (sección "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"), trastornos gastrointestinales⁸³ (sección "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") durante la toma de comprimidos recubiertos de color rosa 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.

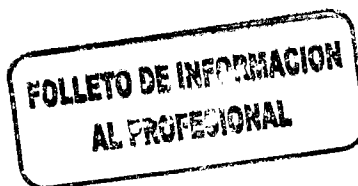
Si las irregularidades del sangrado persisten o se producen tras ciclos previos regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas las medidas diagnósticas adecuadas para excluir un proceso maligno o un embarazo. Éstas pueden incluir el legrado.

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 Yaz 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 rosa 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).

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 folatos⁸⁴ por inhibición de la dihidrofolato reductasa humana (p. ej., metotrexato^{85 86}, trimetoprima^{87 88}, sulfasalazina^{89 90 91 92 93 94 95} y triamtereno⁹⁶) o por reducción de la absorción del folato (p. ej., colestiramina^{97 98 99}) o por mecanismos desconocidos (p. ej., antiepilépticos como carbamazepina^{100 101}, fenitoína^{102 103 104}, fenobarbital y primidona^{105 106 107} y ácido valproico^{108 109 110}).

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 P450.¹¹¹ Por lo tanto, es improbable que los inhibidores de este sistema enzimático influyan el metabolismo de la drospirenona.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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).^{112 113 114 115 116 117 118}

En base a los estudios de inhibición *in vitro*^{119 120 121} 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.¹²²

Los folatos pueden modificar la farmacocinética o farmacodinamia de ciertos antifolatos, p. ej., antiepilépticos (como fenitoína¹²³), metotrexato^{124 125 126 127 128} o pirimetamina^{129 130 131 132 133 134 135} 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.^{136 137}

Otras formas de interacción

Potasio sérico

Existe la posibilidad teórica de que aumente el potasio sérico en mujeres que toman los comprimidos recubiertos de Yaz Metafolin de color rosa que contienen hormonas con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio en suero. Tales fármacos incluyen los antagonistas 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 clínica ni estadísticamente significativas en las concentraciones de potasio sérico.¹³⁸

*Pruebas de laboratorio*¹³⁹

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.^{140 141}



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****4.6 Embarazo y lactancia****4.6.1 Embarazo**

Yaz Metafolin no está indicado durante el embarazo. Si quedara embarazada durante el tratamiento con Yaz Metafolin, deberá interrumpirse su administración¹⁴². Las mujeres que interrumpan Yaz 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 Yaz Metafolin durante el embarazo son muy limitados para extraer conclusiones relativas a efectos negativos de Yaz 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^{143 144}.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. En las usuarias de AOC no se han observado efectos sobre su capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones secundarias y adversas^{145 146}

Para los EE. UU. ver el Apéndice I

Observación: Los pasajes marcados con gris en esta sección se aplican a países que tienen registrado el TDPM como indicación.

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

usuarias. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con Yaz, cuando se utiliza para el tratamiento del TDPM en mujeres que eligen usar anticoncepción oral, son náusea, dolor mamario y sangrado uterino inesperado. Se presentaron en > 10% de las usuarias.

Las reacciones adversas serias son tromboembolia arterial y venosa.

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de EA reportados en ensayos clínicos con Yaz y Yaz Metafolin como anticonceptivos orales y Yaz en el tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral (N=3565), así como Yaz en el tratamiento de los síntomas del TDPM en mujeres que eligen utilizar anticoncepción oral (N= 289) se resumen en la tabla siguiente. Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad dentro de cada grupo de frecuencia. Los EA se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$). EA adicionales identificados sólo durante los estudios de farmacovigilancia post comercialización, y para los que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
reproductor y de la mama	inesperado ^a , Sangrado del aparato genital sin más especificación			

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

* - Frecuencia estimada de estudios epidemiológicos que incluyen un grupo de anticonceptivos orales combinados. La frecuencia se encontraba en el límite con Muy raras.

- En los "Eventos tromboembólicos arteriales y venosos" se resumen las entidades médicas siguientes:

Embolia, trombosis y oclusión venosa profunda periférica/Infarto, embolia, trombosis y oclusión vascular pulmonar/Infarto de miocardio/Infarto cerebral y accidente cerebrovascular no especificado como hemorrágico

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

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

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

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)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Otras condiciones

- Eritema nodoso
- 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

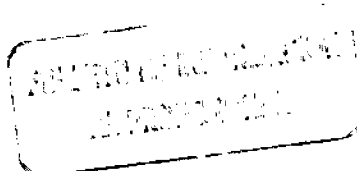
Sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos, algunos antibióticos) con los anticonceptivos orales (ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica en relación con la sobredosis de los comprimidos recubiertos de Yaz Metafolin de color rosa que contienen hormonas. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden presentarse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos que contienen hormonas son: náusea, vómito y, en chicas jóvenes, ligero sangrado vaginal. No hay antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

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 Yaz Metafolin) fueron bien toleradas después de tratamiento prolongado de hasta 12 semanas

147



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (ATC): 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 estudio¹⁴⁸ de 3 ciclos de inhibición de la ovulación se comparó Yaz con un AOC conteniendo 3 mg de drospirenona / 0.020 mg de etinilestradiol en un régimen convencional de 21 días, el régimen de 24 días de Yaz se asoció a una supresión mayor del desarrollo folicular. Después de haber introducido intencionadamente errores de dosificación durante el tercer ciclo de tratamiento, una mayor proporción de mujeres en el régimen de 21 días presentó actividad ovárica, incluyendo ovulaciones de escape, en comparación con las mujeres que tomaban Yaz.

~~En un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista en los EEUU en usuarias de AOC se identificó un índice de Pearl en uso típico para Yaz que era menor estadísticamente significativo comparado con el índice de Pearl de todos los otros AOC en este estudio. Estos resultados indican que Yaz tiene una eficacia anticonceptiva mayor bajo condiciones médicas rutinarias, en comparación con otros AOC.¹⁴⁹~~

En un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos¹⁵⁰ 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 embarazadas¹⁵¹ y oscila entre 20 y 30 por 10,000 mujeres embarazadas o en posparto.^{152 153}

Además de la protección anticonceptiva, los AOC tienen varias propiedades positivas¹⁵⁴ 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.

Yaz 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 Yaz 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.^{155 156} 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 concepción¹⁵⁷) y conseguir un estado adecuado de folatos dura varias semanas.

La drospirenona tiene propiedades beneficiosas además de la anticoncepción. La drospirenona tiene actividad antiminerlocorticoide^{158 159 160 161 162 163} ~~que puede prevenir el aumento de peso y otros síntomas causados por la retención de líquidos^{164 165 166}~~ ~~Contrarresta la retención de sodio causada por los estrógenos^{167 168}~~ ~~lo que da lugar a una muy buena tolerancia^{169 170}~~ y tiene efectos positivos sobre el síndrome premenstrual (SPM)¹⁷¹. Se estudió Yaz en el TDPM con un intervalo reducido sin hormonas. El TDPM es una forma severa del SPM. En dos estudios controlados con placebo de fase 3 que incluían más de 500 sujetos, Yaz demostró superioridad clínica en el alivio de los síntomas del TDPM.^{172 173} En combinación con etinilestradiol, la drospirenona presenta un perfil lipídico favorable^{174 175} con aumento de la HDL. La drospirenona ejerce actividad antiandrogénica^{176 177 178}, lo que produce un efecto positivo sobre la piel y una reducción de las lesiones de acné y de la producción de sebo¹⁷⁹. Además, la drospirenona no contrarresta el aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol^{180 181 182}, la cual es útil para la unión e inactivación de los andrógenos endógenos.

En dos estudios multicéntricos, en doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo¹⁸³ sobre la eficacia y seguridad de Yaz como tratamiento del acné en mujeres con acné vulgar moderado, Yaz produjo efectos antiacnéicos clínica y estadísticamente significativos sobre todos los objetivos principales de eficacia (lesiones inflamatorias, lesiones no inflamatorias, recuentos lesionales totales y número y porcentaje de sujetos con una calificación de "limpia" o "casi limpia" en la escala de evaluación global del investigador (ISGA)) y en la mayoría de los objetivos secundarios de eficacia.

La drospirenona carece de actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide y antigucocorticoide¹⁸⁴. Esto, en combinación con las propiedades antiminerlocorticoideas 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5.2 Propiedades farmacocinéticas***Drospirenona****Absorción*

Administrada por vía oral, la drospirenona es absorbida rápida y casi completamente^{185 186}. Concentraciones máximas del fármaco en el suero de aproximadamente 35 ng/mL se alcanzan en alrededor de 1-2 h después de la ingestión única¹⁸⁷. La biodisponibilidad oscila entre el 76 y 85 %^{188 189}. La toma de alimento no tuvo influencia en la biodisponibilidad de la drospirenona, comparada con la toma del fármaco con el estómago vacío¹⁹⁰.

Distribución

Después de la administración oral, los niveles séricos de drospirenona disminuyen en dos fases, las que se caracterizan por vidas medias de 1.6 ± 0.7 h y 27.0 ± 7.5 h, respectivamente¹⁹¹. 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 libre¹⁹². El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión de la drospirenona a las proteínas del suero. El volumen aparente medio de distribución de la drospirenona es 3.7 ± 1.2 L/kg.

Metabolismo

La drospirenona es metabolizada ampliamente después de la administración oral. Los metabolitos principales en el plasma son la forma ácida de la drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidrodrospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. La drospirenona es metabolizada en menor grado por el citocromo P450 3A4 y se ha demostrado que tiene la capacidad de inhibir, *in vitro*, a esta enzima y a los citocromos P450 1A1, P450 2C9 y P450 2C19^{193 194}.

Eliminación

La tasa de depuración metabólica de la drospirenona del suero es de 1.5 ± 0.2 mL/min/kg¹⁹⁵. La drospirenona se elimina sólo en cantidades traza de forma inalterada. Los metabolitos de la drospirenona se excretan en las heces y en la orina con un cociente de excreción de aproximadamente 1.2 a 1.4. La vida media de excreción de los metabolitos por orina y heces es aproximadamente de 40 h¹⁹⁶.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Condiciones de estado estable

Durante un ciclo de tratamiento, las concentraciones máximas de estado estable de drospirenona en suero de alrededor de 60 ng/mL se alcanzan entre el día 7 y el día 14 de tratamiento¹⁹⁷. Los niveles plasmáticos de drospirenona se acumularon en un factor de aproximadamente 2 a 3 como consecuencia de la relación de la vida media terminal y el intervalo de administración. Se observó acumulación adicional de los niveles de drospirenona superior a los niveles de los ciclos de tratamiento entre los ciclos 1 y 6, pero posteriormente no se observó más acumulación¹⁹⁸.

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.¹⁹⁹

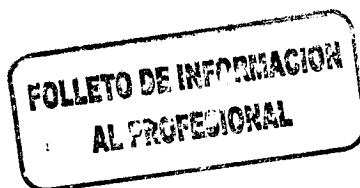
- *Efecto de la insuficiencia hepática*

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

Se observó una disminución aproximada del 50% en la depuración oral aparente (CL/f) en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, en comparación con las voluntarias con función hepática normal. La disminución observada en la depuración de la drospirenona en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, en comparación con las voluntarias sanas, no se reflejó en una diferencia aparente en las concentraciones séricas de potasio entre los dos grupos de voluntarias. Incluso en presencia de diabetes y de tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer a la paciente a hiperpotasemia), no se observó un aumento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Se puede concluir que la drospirenona es bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).²⁰⁰

- *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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

relevante sobre la farmacocinética de la drospirenona y el etinilestradiol.²⁰¹

Etinilestradiol

Absorción

Administrado por vía oral, el etinilestradiol es absorbido rápida y completamente²⁰². Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 33 pg/mL se alcanzan en 1 - 2 horas después de la administración oral única²⁰³. La biodisponibilidad absoluta, como consecuencia de conjugación presistémica y metabolismo de primer paso, es aproximadamente 60%²⁰⁴. 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 demás²⁰⁵.

Distribución

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases, la fase de disposición terminal se caracteriza por una vida media de unas 24 horas²⁰⁶. El etinilestradiol se une en gran medida, pero de forma no específica, a la albúmina sérica (aproximadamente 98.5%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG²⁰⁷. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 5 L/kg²⁰⁸.

Metabolismo

El etinilestradiol está sujeto a conjugación presistémica, tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con glucurónidos y sulfato. La tasa de depuración metabólica de etinilestradiol es aproximadamente 5 mL/min/kg²⁰⁹.

Eliminación

Étinilestradiol no se excreta en forma inalterada en grado significativo. Los metabolitos de etinilestradiol son excretados en una relación orina:bilis de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es aproximadamente de 1 día²¹⁰.

Condiciones de estado estable

Las condiciones de estado estable se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento y los niveles séricos de etinilestradiol se acumulan en un factor de aproximadamente 1.4 a 2.1^{211 212}.

Levomefolato cálcico

Absorción

La forma ácida del levomefolato cálcico es idéntica estructuralmente al L-5-metiltetrahydrofolato (L-5-metil-THF) natural, la forma de folato predominante en los



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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^{213 214}. 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.^{215 216}

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^{217 218}. El depósito de recambio lento, que refleja el recambio de poliglutamato de folato,^{219 220} 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-THF²²¹.

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 folato²²². 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^{223 224}.

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 importantes²²⁵. La incorporación de L-5-metil-THF al metabolismo celular del folato es precedida por la conversión a L-tetrahidrofolato mediante la reacción de la metionina sintasa antes de conseguir poliglutamilación efectiva y retención tisular. Las coenzimas de folato están implicadas en tres ciclos metabólicos interrelacionados principales en el citosol de las células. Estos ciclos se requieren para la síntesis de timidilato y purinas, precursores de la síntesis de ARN y ADN, y para la síntesis de metionina a partir de homocisteína y la interconversión de serina y glicina.

Eliminación

El L-5-metil-THF se elimina del cuerpo por excreción urinaria de folatos intactos y productos catabólicos, así como también por excreción fecal mediante un proceso cinético bifásico. Una disminución rápida de la concentración urinaria y fecal de folatos y sus catabolitos con una vida media de varias horas es seguida por una disminución larga con una vida media de aproximadamente 100 - 360 días.^{226 227 228}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 basales²²⁹. El estado estable se alcanza en los glóbulos rojos con retraso²³⁰, 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.^{231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256}

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.^{257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267}

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes²⁶⁸

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Estearato de magnesio (E470b)
Hipromelosa (E464)
Macrogol 6000
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

CCDS05



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

7 APÉNDICES**7.1 Apéndice 1** ^{269 270}***Resumen del perfil de seguridad***

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

Los eventos adversos serios son tromboembolismo arterial y venoso.

Resumen tabulado de eventos adversos

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

Los eventos adversos que se presentaron en al menos el 2% de las usuarias en ensayos clínicos con Yaz se exponen en la tabla siguiente:

Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Evento adverso	Incidencia total, excluyendo TDPM	Incidencia de TDPM
Trastornos psiquiátricos	Labilidad emocional		10 (3.5%)
	Depresión/ humor depresivo		9 (3.1%)
	Disminución y pérdida de la libido		12 (4.2%)
Trastornos del sistema nervioso	Migraña		8 (2.8%)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1)	Evento adverso	Incidencia total, excluyendo TDPM	Incidencia de TDPM
Trastornos gastrointestinales	Náusea	126 (3.5%)	50 (17.3%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario	122 (3.4%)	34 (11.8%)
	Sangrado uterino inesperado	125 (3.5%)	52 (18.2%)
	Sangrado del aparato genital sin más especificación	106 (3.0%)	27 (9.3%)

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 del sistema nervioso*: Migraña; Trastornos psiquiátricos*: Labilidad emocional, Depresión/humor depresivo; Disminución y pérdida de la libido (*Incidencia < 2% solo en las usuarias sin TDPM).

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso de Yaz 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 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".



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Descripción de los eventos adversos seleccionados

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

Tumores

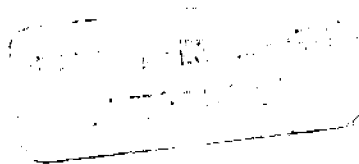
- La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama está aumentada de forma muy ligera entre usuarias de AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número de casos adicionales es pequeño con relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada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

Otras condiciones

- Eritema nodular
- Mujeres con hipertrigliceridemia (riesgo aumentado de pancreatitis cuando utilizan AOC)
- Hipertensión arterial
- Aparición o deterioro de condiciones en las que la asociación con un AOC no resulta concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico urémico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis
- En las mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema
- Trastornos de la función hepática
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma
- Hipersensibilidad (incluyendo síntomas como erupción, urticaria)

Interacciones

Sangrado intracíclico 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").



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

8 REFERENCIAS

- ¹ Description of the Drug Product: P.1.01, Composition of the Drug Product: P.1.02.
- ² Description of the Drug Product: P.1.01, Composition of the Drug Product: P.1.02.
- ³ Clinical Research Report A12007. Multi-center, open, uncontrolled study to investigate the efficacy and safety of the oral contraceptive SH T 186 D containing 0.02 mg ethinylestradiol-beta-cyclodextrin clathrate and 3 mg drospirenone in a 24-day regimen for 13 cycles in 1010 healthy female volunteers.
- ⁴ 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)
- ⁵ 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)
- ⁶ 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
- ⁷ 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
- ⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.2.3 Management of missed tablets
- ⁹ Bannemerschult R. Justification Document, Section Management of missed tablets 19.07.2011, xCCDS version 4 to 5
- ¹⁰ Bannemerschult R. Justification Document, Section Management of missed tablets 19.07.2011, xCCDS version 4 to 5
- ¹¹ Bannemerschult R. Justification Document, Section Management of missed tablets 19.07.2011, xCCDS version 4 to 5
- ¹² 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
- ¹³ 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
- ¹⁴ 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
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Migraine
- ¹⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Sex-hormone dependent malignancies
- ¹⁸ 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

¹⁹ 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

²⁰ Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999; 353: 1167-73.

²¹ Breitfeld J. Justification Document - Evaluation of adverse events from postmarketing experience, dd 13.04.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yaz Plus) and 11 to 12 (Yaz)

²² The US National Institute of Neurological Disorders and Stroke

²³ The US National Institute of Neurological Disorders and Stroke

²⁴ The US National Institute of Neurological Disorders and Stroke

²⁵ The US National Institute of Neurological Disorders and Stroke

²⁶ Breitfeld J. Justification Document - Evaluation of adverse events from postmarketing experience, dd 13.04.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yaz Plus) and 11 to 12 (Yaz)

²⁷ 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

²⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Obesity

²⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Family history of thromboembolism

³⁰ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Immobilization, surgery and trauma

³¹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Dyslipoproteinemia

³² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Hypertension

³³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.3 Migraine

³⁴ 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

³⁵ 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

³⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Varicose veins

³⁷ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Superficial thrombophlebitis

³⁸ 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

³⁹ 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ⁴⁰ 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
- ⁴¹ 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
- ⁴² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Sickle cell disease
- ⁴³ 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
- ⁴⁴ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Biochemical risk factors
- ⁴⁵ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Breast Cancer
- ⁴⁶ Breitfeld J. Justification Document - Evaluation of adverse events from postmarketing experience, dd 13.04.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yaz Plus) and 11 to 12 (Yaz)
- ⁴⁷ Clinical Research Report B682
- ⁴⁸ 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
- ⁴⁹ Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. Steroids 1996;61:166-171
- ⁵⁰ Oelkers W, Berger V, Bolik A et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antiminerlocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. J. Clin. Endocrinol Metab 1991;73:837-842
- ⁵¹ Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antiminerlocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. J. Clin Endocrinol Metab 1995;80:1816-1821
- ⁵² 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
- ⁵³ 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
- ⁵⁴ 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
- ⁵⁵ The WHO multi-center trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives. I: Comparison with IUD. Contraception 1989;40:129-145
- ⁵⁶ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.41 Hypertension as influenced by COCs
- ⁵⁷ 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
- ⁵⁸ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Cholelithiasis



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ⁵⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Porphyria
- ⁶⁰ 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
- ⁶¹ 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
- ⁶² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Sydenham's chorea
- ⁶³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Herpes gestationis
- ⁶⁴ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.1 Otosclerosis-related hearing loss
- ⁶⁵ Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Mar;105(3):541-6
- ⁶⁶ 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
- ⁶⁷ 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
- ⁶⁸ 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
- ⁶⁹ Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Jul;25(1 Pt 2):155-61
- ⁷⁰ Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med.* 2001 Nov 12;161(20):2417-29
- ⁷¹ 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
- ⁷² 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
- ⁷³ 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
- ⁷⁴ Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. *Br J Dermatol.* 1986 Dec;115(6):731-4
- ⁷⁵ 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
- ⁷⁶ 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
- ⁷⁷ Andre C, Andre F, Veyseyre-Balter C, Rousset H. Oedeme angio-neurotique acquis induit par la contraception hormonale. *Presse Med* 2003;32:831-5
- ⁷⁸ Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Jullien D, Massot C. Angioedema and oral contraception. *Dermatology.* 2003;206(2):106-9



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ⁷⁹ 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
- ⁸⁰ 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
- ⁸¹ 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
- ⁸² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.4.2 Medical examination/consultation
- ⁸³ 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
- ⁸⁴ 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
- ⁸⁵ Morgan SL, Baggott JE, Alarcón GS. Methotrexate in rheumatoid arthritis: folate supplementation should always be given. *BioDrugs.* 1997;8(3):164-75
- ⁸⁶ 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
- ⁸⁷ Girdwood RH. Trimethoprim-sulphamethoxazole: long-term therapy and folate levels. *Med J Aust.* 1973;1(2):Suppl:34-7
- ⁸⁸ Hjortshøj A, Elsborg L, Jensen E. Folate status during long-term therapy with trimethoprim and sulphadiazine. *Chemotherapy.* 1978;24(5):327-31
- ⁸⁹ Franklin JL, Rosenberg HH. Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effects of salicylazosulfapyridine (Azulfidine). *Gastroenterology.* 1973;64(4):517-25.
- ⁹⁰ Elsborg L, Larsen L. Folate deficiency in chronic inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol.* 1979;14(8):1019-24
- ⁹¹ Halsted CH, Gandhi G, Tamura T. Sulfasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1981;305(25):1513-7
- ⁹² 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
- ⁹³ Longstreth GF, Green R. Folate status in patients receiving maintenance doses of sulfasalazine. *Arch Intern Med.* 1983;143(5):902-4.
- ⁹⁴ Goldberg J. Sulfasalazine and folate deficiency. *JAMA.* 1983;249(6):729
- ⁹⁵ Pironi L, Cornia GL, Ursitti MA, Dallasta MA, Miniero 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.
- ⁹⁶ 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
- ⁹⁷ Hunninghake DB. Bile-acid sequestrant therapy. *J. Drug. Dev.* 1990;3(Suppl 1): 205-9
- ⁹⁸ West RJ, Lloyd JK. The effect of cholestyramine on intestinal absorption. *Gut.* 1975;16(2):93-8
- ⁹⁹ Cayen MN. Disposition, metabolism and pharmacokinetics of antihyperlipidemic agents in laboratory animals and man. *Pharmacol Ther.* 1985;29(2):157-204



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ¹⁰⁰ Karabiber H, Sonmezgoz E, Ozerol E, Yakinci C, Otlu 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
- ¹⁰¹ 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
- ¹⁰² 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
- ¹⁰³ 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
- ¹⁰⁴ 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
- ¹⁰⁵ Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res.* 2001;47(1-2):27-35
- ¹⁰⁶ 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
- ¹⁰⁷ 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
- ¹⁰⁸ 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
- ¹⁰⁹ Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I, Seni MH, Benjamin A, Dubeau F, Andermann F, Andermann E. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. *Epilepsia.* 2001;42(6):750-3
- ¹¹⁰ Candito M, Naimi 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
- ¹¹¹ 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
- ¹¹² Lamictal Prescribing Information
- ¹¹³ Holdich T et al. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 1991;32, Suppl 1:96
- ¹¹⁴ Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47:151-4.
- ¹¹⁵ Sabers A, Öhman I et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels, *Neurology* 2003;61: 570-571
- ¹¹⁶ 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
- ¹¹⁷ WHO Drug Information Vol 18, No.4, 2004;p 274
- ¹¹⁸ Reimers A, Helde G et al. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentration. *Epilepsia* 2005;46(9):1414-1417
- ¹¹⁹ Nonclinical Research Report AV29. Inhibition of different human liver cytochrome P450 enzymes expressed in genetically engineered V79 cells by drospirenone

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ¹²⁰ Nonclinical Research Report AZ55. An investigation of the potential for ZK30595 to inhibit cytochrome P450 2C9, 2C19, and 3A4 in human hepatocytes
- ¹²¹ Nonclinical Research Report AY05. Investigation into the inhibition mechanism of drospirenone in comparison to toleandomycin towards human liver cytochrome P450 3A4 in vitro
- ¹²² Nonclinical Research Report B277
- ¹²³ Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. *Ann Pharmacother.* 1995;29(7-8):726-35
- ¹²⁴ 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
- ¹²⁵ Dervieux T, Furst D, Lein DO, Capps R, 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
- ¹²⁶ 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
- ¹²⁷ 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
- ¹²⁸ 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
- ¹²⁹ Metz J. Folic acid metabolism and malaria. *Food Nutr Bull.* 2007;28(4 Suppl):S540-9
- ¹³⁰ 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
- ¹³¹ 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
- ¹³² Dzinjalama 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
- ¹³³ 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
- ¹³⁴ 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
- ¹³⁵ van Eijk AM, Ouma PO, Williamson J, Ter Kuile 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
- ¹³⁶ 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

¹³⁷ 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

¹³⁸ Clinical Research Report B990

¹³⁹ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.5 Laboratory tests

¹⁴⁰ Clinical Research Reports 9274, 9970

¹⁴¹ 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

¹⁴² Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.6 Pregnancy

¹⁴³ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 4.6 Lactation

¹⁴⁴ 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

¹⁴⁵ Schaefer M. Justification Document - Evaluation of adverse events observed in clinical studies, dd 13.04.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yaz Plus) and 11 to 12 (Yaz)

¹⁴⁶ Breifeld J. Justification Document - Evaluation of adverse events from postmarketing experience, dd 13.04.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yaz Plus) and 11 to 12 (Yaz)

¹⁴⁷ 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

¹⁴⁸ Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception 2008;78:16-25.

¹⁴⁹ Dinger J. Contraceptive effectiveness of oral contraceptives: The impact of a 24-day regimen. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Papers on current clinical and basic investigation. 2009;6

¹⁵⁰ 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 (EURAS-OC) based on 142,475 women-years of observation. Contraception 75: 344-354, 2007.

¹⁵¹ 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 (EURAS-OC) based on 142,475 women-years of observation. Contraception 75: 344-354, 2007.

¹⁵² 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 (EURAS-OC) based on 142,475 women-years of observation. Contraception 75: 344-354, 2007.

¹⁵³ 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

¹⁵⁴ Expert Report: Justification of the Company Core Data Sheet (CCDS) on combined oral contraceptives (COCs). 2001; Section 5 Non-contraceptive health benefits

¹⁵⁵ Daly L. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA 1995;274/21:1698-1702

¹⁵⁶ MRC vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study. Lancet. 1991;338:131-137



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ¹⁵⁷ Botto L D. Neural tube defects. *New England Journal of Medicine* 1999;341/20:1509-1519
- ¹⁵⁸ Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: A novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. *Contraception* 1995;51:99-110
- ¹⁵⁹ Muhn P, Fuhrmann U, Fritzeimer KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: A novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995;761:311-335
- ¹⁶⁰ Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzeimer KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: antiandrogenic potential and biochemical profile. *Contraception* 1996;54:243-251
- ¹⁶¹ Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166-171
- ¹⁶² Oelkers W, Berger V, Bolik A et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1991;73:837-842
- ¹⁶³ Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-1821
- ¹⁶⁴ Oelkers WKH. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996;61:166-171
- ¹⁶⁵ Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-1821
- ¹⁶⁶ 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.
- ¹⁶⁷ Oelkers W, Berger V, Bolik A et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J. Clin. Endocrinol Metab* 1991;73:837-842
- ¹⁶⁸ Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-1821
- ¹⁶⁹ Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-1821
- ¹⁷⁰ Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-1821
- ¹⁷¹ 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).
- ¹⁷² Clinical Research Report A07545: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of a Monophasic Oral Contraceptive Preparation, Containing Drospirenone 3 mg/Ethinyl Estradiol 20 µg (as Beta-Cyclodextrin Clathrate), in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)
- ¹⁷³ Clinical Research Report A21566: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy of a Monophasic Oral Contraceptive Preparation, Containing Drospirenone



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3 mg/Ethinyl Estradiol 20 µg (as Beta-Cyclodextrin Clathrate), in the Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD)

¹⁷⁴ Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1816-1821

¹⁷⁵ 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.

¹⁷⁶ Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: A novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. *Contraception* 1995;51:99-110

¹⁷⁷ Muhn P, Fuhrmann U, Fritzeimer KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: A novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995;761:311-335

¹⁷⁸ Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzeimer KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: antiandrogenic potential and biochemical profile. *Contraception* 1996;54:243-251

¹⁷⁹ Clinical Research Report AH37. A single-blind, randomized, comparative study with the oral contraceptives SH T 470 F and SH T 470 I in women with acne and seborrhea over 9 treatment?comparison with Marvelon cycles.

¹⁸⁰ 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.

¹⁸¹ Clinical Research Report 9274. Controlled study on pharmacodynamics and pharmacokinetics of the combination drospirenone/ethinylestradiol over 3 months with Microgynon as a reference.

¹⁸² 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.

¹⁸³ Clinical Research Report A25083 - Protocol 306820, A25152 - Protocol 306996

¹⁸⁴ Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzeimer KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: antiandrogenic potential and biochemical profile. *Contraception* 1996;54:243-251

¹⁸⁵ 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

¹⁸⁶ 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.

¹⁸⁷ Clinical Research Report. A03328 Two center, open-label, non-randomized study to determine the multiple dose pharmacokinetics of SHT00186D (3 mg drospirenone + 20 µg ethinylestradiol) after oral administration in a 21-day regimen in healthy young Caucasian and Japanese women.

¹⁸⁸ 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

¹⁸⁹ 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

¹⁹⁰ 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.

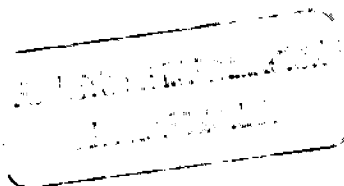
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ¹⁹¹ 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
- ¹⁹² Clinical Research Report. A03328 Two center, open-label, non-randomized study to determine the multiple dose pharmacokinetics of SHT00186D (3 mg drospirenone + 20 µg ethinylestradiol) after oral administration in a 21-day regimen in healthy young Caucasian and Japanese women.
- ¹⁹³ Nonclinical Research Report AV29. Inhibition of different human liver cytochrome P450 enzymes expressed in genetically engineered V79 cells by drospirenone
- ¹⁹⁴ Nonclinical Research Report AZ55. An investigation of the potential for ZK30595 to inhibit cytochrome P450 2C9, 2C19, and 3A4 in human hepatocytes
- ¹⁹⁵ 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
- ¹⁹⁶ 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
- ¹⁹⁷ Clinical Research Report. A03328 Two center, open-label, non-randomized study to determine the multiple dose pharmacokinetics of SHT00186D (3 mg drospirenone + 20 µg ethinylestradiol) after oral administration in a 21-day regimen in healthy young Caucasian and Japanese women.
- ¹⁹⁸ Clinical Research Report A198. A one-year pharmacokinetic study with the oral contraceptive SHT 470 FA.
- ¹⁹⁹ Clinical Research Report B 682
- ²⁰⁰ Clinical Research Report A03161
- ²⁰¹ Clinical Research Reports A01222, A03773, A03328
- ²⁰² 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
- ²⁰³ Clinical Research Report. A03328 Two center, open-label, non-randomized study to determine the multiple dose pharmacokinetics of SHT00186D (3 mg drospirenone + 20 µg ethinylestradiol) after oral administration in a 21-day regimen in healthy young Caucasian and Japanese women.
- ²⁰⁴ Orme MLE, Back DJ, Ward S et al. The pharmacokinetics of ethinylestradiol in the presence and absence of gestodene and desogestrel. *Contraception* 1991;43:305-323
- ²⁰⁵ 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.
- ²⁰⁶ Baumann A, Fuhrmeister A, Brudny-Klöppel M et al. Comparative pharmacokinetics of two new steroidal estrogens and ethinylestradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1996;54:235-242
- ²⁰⁷ Kuhn W, Pfeffer 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
- ²⁰⁸ Orme MLE, Back DJ, Ward S et al. The pharmacokinetics of ethinylestradiol in the presence and absence of gestodene and desogestrel. *Contraception* 1991;43:305-323
- ²⁰⁹ Orme MLE, Back DJ, Ward S et al. The pharmacokinetics of ethinylestradiol in the presence and absence of gestodene and desogestrel. *Contraception* 1991;43:305-323
- ²¹⁰ 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ²¹¹ Clinical Research Report. A03328 Two center, open-label, non-randomized study to determine the multiple dose pharmacokinetics of SHT00186D (3 mg drospirenone + 20 µg ethinylestradiol) after oral administration in a 21-day regimen in healthy young Caucasian and Japanese women.
- ²¹² Clinical Research Report A198. A one-year pharmacokinetic study with the oral contraceptive SHT 470 FA.
- ²¹³ Clinical study reports A28575
- ²¹⁴ Clinical study reports A27410
- ²¹⁵ Clinical study reports A28575
- ²¹⁶ Clinical study reports A27410
- ²¹⁷ Clinical study reports A28575
- ²¹⁸ Clinical study reports A27410
- ²¹⁹ Krumdieck CL, Fukushima K, Fukushima T, Shiota 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
- ²²⁰ 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
- ²²¹ Steinberg SE. Editorial review: Mechanisms of folate homeostasis. *Am. J. Physiol.* 1984;G319-G324
- ²²² Clinical study report A39814
- ²²³ Sirotnak FM and Tolner B. Carrier-mediated membrane transport of folates in mammalian cells. *Annu. Rev. Nutr.* 1999;19: 91-122
- ²²⁴ Anthony AC. The biological chemistry of folate receptors. *Blood.* 1992;79:2807- 20
- ²²⁵ Clinical study report A39814
- ²²⁶ Krumdieck CL, Fukushima K, Fukushima T, Shiota 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
- ²²⁷ 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
- ²²⁸ Buchholz BA, Arjomand A, Dueker SR, Schneider PD, Clifford AJ, Vogel JS. Intrinsic erythrocyte labeling and atomole pharmacokinetic tracing of 14C-labeled folic acid with accelerator mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 1999;269:348-52
- ²²⁹ Clinical Study report A39814, A43598
- ²³⁰ Clinical Study report A39814, A43598
- ²³¹ 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.
- ²³² 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.
- ²³³ Nonclinical Research Report 9677. 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ²³⁴ 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.
- ²³⁵ Nonclinical Research Report A418. Ethinylestradiol and drospirenone: Systemic tolerance study in monkeys (*Macaca fascicularis*) after intragastric administration over a period of 53 to 54 weeks.
- ²³⁶ Nonclinical Research Report A544. Ethinylestradiol and drospirenone: Systemic tolerance study in rats after intragastric administration over a period of 52 to 53 weeks.
- ²³⁷ Nonclinical Research Report AG63. Ethinylestradiol and drospirenone: Tumorigenicity study over 106 to 110 weeks in rats with intragastric administration.
- ²³⁸ Nonclinical Research Report 9918. Drospirenone - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rat after daily intragastric administration from day 6 to day 15 of gestation.
- ²³⁹ Nonclinical Research Report 9998. Drospirenone - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after daily intragastric administration from day 6 to day 18 of gestation.
- ²⁴⁰ 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.
- ²⁴¹ 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 intragastric administration from day 0 to day 6 of gestation" of Hazleton Deutschland GmbH, Münster, dated 26. Nov. 1992.
- ²⁴² 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.
- ²⁴³ 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.
- ²⁴⁴ 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.
- ²⁴⁵ Nonclinical Research Report A807. Drospirenone - Embryotoxicity including teratogenicity study in the rabbit after daily intragastric administration from day 6 to 18 of gestation - Investigation into the reproducibility of findings of a previous study in rabbits (TX 91.114).
- ²⁴⁶ Nonclinical Research Report AW45. Assessment of relative exposures to drospirenone in animal species versus humans which were reported during the drug development period.
- ²⁴⁷ Nonclinical Research Report 8494. ZK 30.595 - Evaluation in the Ames Salmonella/microsome mutagenicity test with preincubation.
- ²⁴⁸ Nonclinical Research Report 8495. ZK 30.595 - Evaluation of the clastogenic potential in the human lymphocyte test.
- ²⁴⁹ Nonclinical Research Report 8716. ZK 30.595 - Systemic tolerance study in female rats after daily per os (intragastric) administration over a period of about 27 weeks.
- ²⁵⁰ Nonclinical Research Report 8724. Studies on the mutagenic potential of ZK 30.595 in the mouse micronucleus test.
- ²⁵¹ Nonclinical Research Report 9211. Evaluation in a bacterial mutagenicity test with *Escherichia coli*, strain WP2 uvrA.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
YAZ METAFOLIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- ²⁵² Nonclinical Research Report 9313. Evaluation of gene mutations in mammalian cells in culture: HGPRT-test with V79 cells.
- ²⁵³ 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.
- ²⁵⁴ Nonclinical Research Report AG18. DNA adduct analysis in liver of male and female rats after daily intragastric administration of chlormadinone acetate, megestrol acetate, drospirenone, ethinyl-estradiol, norethisterone acetate, gestodene, estradiol or progesterone.
- ²⁵⁵ Nonclinical Research Report AG49. Study to evaluate the potential of drospirenone to induce unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures.
- ²⁵⁶ 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.
- ²⁵⁷ T14420 (Merck study number), Acute toxicity study in rats after oral administration
- ²⁵⁸ T14489 (Merck study number) Acute toxicity study in rats after dermal administration
- ²⁵⁹ 758316 (RCC study number) + Amendment, Calcium-L-Mefolinate (L-MTHF) - 13-week oral toxicity (gavage) study in Wistar rats
- ²⁶⁰ T14750 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinate - Bacterial mutagenicity assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli
- ²⁶¹ T14646 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinate - In vitro mammalian cell gene mutation test (L5178Y / TK^{+/+})
- ²⁶² T14803 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinate - Micronucleus test in male rats after oral administration
- ²⁶³ 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
- ²⁶⁴ Art. 100461 - T 9453 (Merck study number), Art. 100461 (Metafolin®) -Prenatal developmental toxicity study after oral administration to rats
- ²⁶⁵ T14490 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinate - Primary skin irritation test in rabbits
- ²⁶⁶ T14491 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinate - Primary eye irritation test in rabbits
- ²⁶⁷ T14492 (Merck study number), Calcium-L-Mefolinate - Local tolerance (Skin sensitization)
- ²⁶⁸ Description of the Drug Product: P.1.01, Composition of the Drug Product: P.1.02.
- ²⁶⁹ Breitfeld J. Justification Document - Evaluation of adverse events from postmarketing experience, dd 13.04.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yaz Plus) and 11 to 12 (Yaz)
- ²⁷⁰ Schaefer M. Justification Document - Evaluation of adverse events observed in clinical studies, dd 13.04.2010, xCCDS version 3 to 4 (Yaz Plus) and 11 to 12 (Yaz)

