

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRI-MINULET comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de color beige contiene 50 mcg de Gestodeno y 30 mcg de Etinilestradiol.

Excipientes:

37,455 mg de lactosa monohidrato, 15,500 mg de almidón de maíz y 19,371 mg de sacarosa.

Cada comprimido recubierto de color marrón oscuro contiene 70 mcg de Gestodeno y 40 mcg de Etinilestradiol.

Excipientes:

37,425 mg de lactosa monohidrato, 15,500 mg de almidón de maíz y 19,180 mg de sacarosa.

Cada comprimido recubierto de color blanco contiene 100 mcg de Gestodeno y 30 mcg de Etinilestradiol

Excipientes:

37,405 mg de lactosa monohidrato, 15,500 mg de almidón de maíz y 19,660 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal, trastornos del ciclo, reposo ovárico.

4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con TRI-MINULET debe hacerse un minucioso reconocimiento general y ginecológico, incluyendo un examen de las mamas y la realización de una citología vaginal. (Ver sección 4.4.)

Como precaución, deben realizarse revisiones cada 6 meses durante el tratamiento prolongado con TRI-MINULET.

Cómo tomar Tri-Minulet

TRIMINULET se presenta en un envase recordatorio, sobre cuya hoja de aluminio se han señalado los comprimidos recubiertos con numeración del 1 al 21, siguiendo una dirección indicada por flechas. El envase incluye además 7 alvéolos vacíos, marcados con los días de la semana. Al iniciar la toma, el primer comprimido recubierto (de color beige) se extrae de la casilla señalada con el número "1", perforando al mismo tiempo, como recordatorio, el alvéolo vacío marcado con el día correspondiente de la semana. En los días sucesivos se toma un comprimido recubierto al día en el orden en que se hallan: primero los de color beige, a

continuación los marrones y finalmente los blancos, hasta terminar el envase. A continuación siguen 7 días de descanso sin tomar comprimido recubierto alguno, durante los cuales aparece una hemorragia vaginal de características similares a la menstruación.

Cómo iniciar la toma de Tri-Minulet

Primer ciclo (si no se han usado anticonceptivos hormonales en el mes anterior)

La usuaria debe iniciar la toma de TRIMINULET el primer día del periodo menstrual (esto es, el primer día de hemorragia menstrual), tomando un comprimido recubierto diario durante 21 días consecutivos.

También está permitido comenzar la toma de TRIMINULET en los días 2-7 del ciclo menstrual, sin embargo se recomienda además un método anticonceptivo de apoyo no hormonal para el control de la natalidad (p.ej., preservativos, espermicida) durante los primeros 7 días de la toma de TRIMINULET).

Ciclos subsiguientes

Después de los 7 días de descanso se continúa con un nuevo envase de TRI-MINULET comenzando en el mismo día de la semana en que se empezó el primer envase.

Cambio a partir de otro anticonceptivo oral combinado (AOC)

Preferiblemente, la toma de **TRI-MINULET** debe iniciarse al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AOC anterior. Nunca se debe posponer más tarde del día siguiente a finalizar el intervalo habitual sin comprimidos o el intervalo de comprimidos inactivos de su AOC anterior.

Cambio de un método que únicamente utiliza un progestágeno para el control de la natalidad (minipíldora, implante, dispositivo intrauterino (DIU) o inyección)

La usuaria puede suspender en cualquier momento la minipíldora y debe comenzar la toma de **TRI-MINULET** al día siguiente. Debe iniciar la toma de **TRI-MINULET** el mismo día de la retirada de un implante o DIU o, si utiliza una inyección, el día en el que correspondiera la siguiente inyección. En todas estas situaciones, debe aconsejarse a la mujer que use adicionalmente un método anticonceptivo de apoyo no hormonal para el control de la natalidad durante los 7 primeros días de la toma de TRI-MINULET.

Después de aborto en el primer trimestre

Se puede comenzar la toma de **TRI-MINULET** inmediatamente. Cuando lo haga así, no necesita medidas adicionales de anticoncepción.

Posparto

Puesto que el periodo inmediato post-parto está asociado con un incremento del riesgo de tromboembolismo, TRI-MINULET no debe emplearse antes del día 28 después del parto en las mujeres que no se encuentren en periodo de lactancia, o después de aborto en el segundo trimestre. Se debe aconsejar a la mujer que use, como medida de protección adicional, un método anticonceptivo no hormonal para el control de la natalidad durante los 7 primeros días de la toma de TRI-MINULET. Sin embargo, si ya se han mantenido relaciones sexuales, debe descartarse la posibilidad de embarazo antes de iniciar el empleo de TRI-MINULET o puede esperarse hasta la aparición de su primer periodo menstrual (ver sección 4.4 y 4.6)

Olvido de la toma de uno o más comprimidos

La protección anticonceptiva puede verse reducida si se olvida la toma de comprimidos y en particular, si el olvido de la toma de comprimidos sobrepasa el intervalo de descanso. Si los comprimidos se olvidaran en la primera semana del ciclo y se hubiera producido una relación sexual en la semana anterior a que se olvidaran los comprimidos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo.

- Si la usuaria se da cuenta del olvido de la toma de un comprimido **dentro de las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma**, se debe tomar el comprimido inmediatamente y continuar el tratamiento normalmente, tomando el siguiente comprimido a la hora habitual.
- Si se ha retrasado en **más de 12 horas** en la toma de cualquier comprimido, puede verse reducida la protección del anticonceptivo.
 - La usuaria debe tomar el comprimido olvidado tan pronto como lo recuerde, aunque esto signifique tomarse dos comprimidos en un día. Debe continuar tomando los siguientes comprimidos a su hora normal. Además, debe usarse un método anticonceptivo de apoyo, tal como un preservativo, durante los 7 días siguientes.
 - Si la usuaria toma el último comprimido antes de que termine el intervalo de 7 días en los que se requiere la utilización de un método anticonceptivo de apoyo no hormonal para el control de la natalidad, debe comenzar un nuevo envase inmediatamente; no debe quedar ningún día de descanso entre los envases. Esto reduce el riesgo de ovulación de escape. No es probable que la usuaria presente una hemorragia por privación hasta finalizar el nuevo envase, aunque puede presentar manchado o hemorragia por disrupción en los días en que toma los comprimidos.
 - Si la usuaria no presenta hemorragia por privación al finalizar el nuevo envase, debe descartarse la posibilidad de embarazo antes de reanudar la toma de comprimidos del siguiente envase.

Eficacia

El tratamiento puede seguirse durante tiempo prolongado. Tiene la máxima eficacia cuando se cumplen escrupulosamente los plazos de 21 días de toma y 7 de descanso.

Asimismo, puede alterarse la absorción, por vómitos o diarreas, con la consiguiente pérdida de eficacia.

Ausencia de hemorragia

Si en el período de descanso no aparece la hemorragia vaginal, conviene inmediatamente consultar con el médico, para excluir la posibilidad de embarazo si los comprimidos recubiertos no se han tomado regularmente o se han producido vómitos o diarreas durante el ciclo.

Consejo en caso de vómitos y/o diarrea

Si se producen vómitos o diarrea en las 4 horas posteriores a la toma del comprimido, puede que la absorción no sea completa. Si la usuaria no quiere cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, tiene que tomar el (los) comprimido(s) necesario(s) de un nuevo envase de reserva. Seguir los consejos del apartado "Olvido de la toma de uno o más comprimidos"

Cómo retrasar un periodo

Para retrasar un periodo, la usuaria debe saltarse el intervalo libre de comprimidos y empezar inmediatamente un nuevo envase de TRI-MINULET. El retraso puede prolongarse durante tanto tiempo como se desee hasta el final del nuevo envase. Durante el retraso, la mujer puede experimentar hemorragias por disrupción o manchado.

La ingesta regular de **TRIMINULET** debe reanudarse tras el intervalo normal de 7 días sin tomar comprimidos.

Poblaciones especiales

Niños

La eficacia y seguridad de los anticonceptivos orales se ha establecido en mujeres en edad fértil. No está indicado su uso antes de la menarquia.

Ancianos

No está indicado en mujeres posmenopáusicas

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.;
- Embarazo (conocido o posible);
- Trastornos graves de la función hepática, ictericia o prurito persistente durante un embarazo anterior; síndrome de Dubin-Johnson; síndrome de Rotor.
- Trombosis venosa profunda (existente o antecedentes)
- Tromboembolismo (existente o antecedentes).
- Enfermedad arterial cerebrovascular o coronaria.
- Valvulopatías trombogénicas.
- Arritmias trombogénicas.
- Trombofilias adquiridas o hereditarios.
- Cefalea con síntomas neurológicos focales, tales como aura.
- Hipertensión no controlada.
- Existencia, sospecha o antecedentes de neoplasias dependientes de esteroides sexuales, tales como cáncer de mama o endometrio.
- Adenomas o carcinomas hepáticos, o enfermedad hepática activa, hasta que la función hepática haya vuelto a la normalidad.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Hemorragia genital sin diagnosticar.

- Pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia grave (existente o antecedentes)
- Diabetes con implicaciones vasculares.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaco incrementa el riesgo de reacciones cardiovasculares graves debidas al uso de anticonceptivos orales. Este riesgo se incrementa con la edad y con la cantidad de tabaco (en estudios epidemiológicos el fumar 15 o más cigarrillos diarios se asoció con un incremento del riesgo) y es bastante más marcado en mujeres mayores de 35 años. Se deberá advertir de estos riesgos a las mujeres que tomen anticonceptivos orales.

Para cualquier anticonceptivo oral, el régimen de dosificación prescrito debe ser tal que contenga la mínima cantidad de estrógeno y progestágeno compatible con un bajo porcentaje de fallo terapéutico y teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente individual.

Las mujeres que tomen por primera vez anticonceptivos orales deberán comenzar con preparados que contengan menos de 50 µg de estrógeno.

Trombosis venosa y tromboembolismo

El uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de efectos trombóticos venosos y tromboembólicos.

El uso de cualquier anticonceptivo oral conlleva un incremento del riesgo de trombosis venosa y tromboembolismos, comparado con la no utilización de los mismos. El aumento del riesgo es mayor durante el primer año que una mujer toma un anticonceptivo oral. Este incremento en el riesgo es menor que el riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo asociado con el embarazo, que se estima en 60 casos por cada 100.000 mujeres/año. El tromboembolismo venoso produce la muerte en el 1-2% de los casos.

En varios estudios epidemiológicos se ha encontrado que la incidencia de tromboembolismo venoso en usuarias de anticonceptivos orales con bajo nivel de estrógeno (< 50 mcg de etinilestradiol) oscila entre 20 a 40 casos / 100.000 mujeres-año; este riesgo varía en función del progestágeno. En el caso de mujeres que no toman anticonceptivos orales la incidencia oscila entre 5 a 10 casos/100.000 mujeres-año.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que mujeres que utilizan anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol, concretamente 30 µg, y un progestágeno como el gestodeno, presentan un mayor riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo, en comparación con aquellas que utilizan anticonceptivos orales que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol y tienen como progestágeno levonorgestrel. Sin embargo, otros estudios no muestran este aumento del riesgo.

El riesgo de trombosis venosa y tromboembolismo con los anticonceptivos orales que contienen 30 µg de etinilestradiol asociado a desogestrel o gestodeno es de 1.5 a 2 veces mayor que el que presentan los anticonceptivos orales que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol asociado a levonorgestrel. La incidencia (riesgo absoluto) de tromboembolismo en los anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel combinado con menos de 50 µg de etinilestradiol es aproximadamente de 20 casos/100.000 mujeres-año de uso. Para TRI-MINULET la incidencia

es aproximadamente de 30-40 casos/100.000 mujeres/año de uso, lo que significa 10-20 casos adicionales/100.000 mujeres-año de uso.

Para los anticonceptivos que contienen gestodeno con 20 µg de etinilestradiol, no existen resultados suficientes para llegar a una conclusión sobre el riesgo de eventos trombóticos venosos y tromboembólicos.

Para los anticonceptivos que contienen gestodeno con 15 µg de etinilestradiol, no existen datos para llegar a una conclusión sobre el riesgo de eventos trombóticos venosos y tromboembólicos.

Cuando se aconseje sobre la elección del método/s anticonceptivo/s deberá tenerse en cuenta toda esta información.

El riesgo es mucho más alto en mujeres con predisposición a tromboembolismo venoso, por lo que se deberá tener especial precaución al prescribir anticonceptivos orales a estas mujeres.

Entre las condiciones que predisponen a la aparición de trombosis venosa y tromboembolismo se encuentran las siguientes:

- obesidad
- cirugía o traumatismo
- parto reciente o aborto en el segundo trimestre
- inmovilización prolongada
- edad avanzada

Si es posible, la terapia de anticonceptivos orales se suspenderá cuatro semanas antes y dos semanas después de que la paciente se someta a cirugía con incremento del riesgo de trombosis, y durante una inmovilización prolongada.

Ya que en el periodo inmediato al post-parto aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, la terapia con anticonceptivos orales no deberá comenzar antes del día 28 después del parto en las mujeres que no se encuentren en periodo de lactancia o de un aborto en el segundo trimestre.

Trombosis arterial y tromboembolismo

El uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de efectos trombóticos arteriales. Se han notificado casos de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares (infarto isquémico y hemorrágico, accidente isquémico transitorio). Este riesgo es mucho más elevado en mujeres con los siguientes factores de riesgo:

- consumo de tabaco
- hipertensión
- hiperlipidemias
- obesidad
- edad avanzada

Las mujeres con migrañas (particularmente migrañas con aura) que toman anticonceptivos pueden presentar un mayor riesgo de infarto cerebral. Ver sección 4.3.

Por lo tanto se deberá tener cuidado al prescribir anticonceptivos orales a mujeres que presenten estos factores de riesgo.

Lesiones oculares

Con el uso de anticonceptivos orales se han comunicado casos de trombosis vascular de retina que puede llevar a pérdida de visión parcial o completa. Si se presentan signos o síntomas como cambios visuales, principio de proptosis o diplopía, papiledema o lesión vascular de retina, se deberá suspender el tratamiento con anticonceptivos orales y la causa deberá ser evaluada inmediatamente.

Presión arterial

Se han notificado incrementos en la presión arterial en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales.

En mujeres con hipertensión, antecedentes de hipertensión o enfermedades relacionadas con la hipertensión (incluidas ciertas nefropatías), es preferible el empleo de otros métodos anticonceptivos. Si se emplearan anticonceptivos orales, se recomienda una estrecha vigilancia interrumpiéndose el tratamiento en caso de detectarse un incremento significativo de la presión arterial.

Los incrementos de la presión arterial son reversibles tras la interrupción del tratamiento y parece no encontrarse diferencia en la aparición de hipertensión entre mujeres que los han tomado alguna vez y las que no lo han hecho nunca. En caso de hipertensión no controlada no deben administrarse ACOCs (ver sección 4.3).

Carcinoma de órganos reproductores

Cáncer cervical

El factor de riesgo principal del cancer cervical es la infección por el virus del papiloma humano persistente

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos orales puede estar asociado a un incremento en el riesgo de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer cervical invasivo en algunos grupos de mujeres.

Por ejemplo, los resultados de un meta-análisis de 24 estudios epidemiológicos indicaron que entre las usuarias de anticonceptivos orales el riesgo relativo de presentar cáncer cervical invasivo aumenta con el uso prolongado de los mismos. El riesgo relativo a los 5 años o más de uso fue de 1,90 (1,69-2,13 con un intervalo de confianza del 95%) en comparación a las mujeres que nunca lo habían tomado. El riesgo relativo disminuyó tras la suspensión de la toma de anticonceptivos orales y después de 10 años no fue significativamente diferente en comparación con la no utilización de los mismos. Sin embargo, continua habiendo controversia sobre hasta qué punto dichos resultados pueden deberse a diferencias en el comportamiento sexual o a otros factores. En casos de hemorragia genital anormal no diagnosticada, se deben realizar pruebas diagnósticas adecuadas.

Cáncer de mama

Los principales factores de riesgo establecidos del desarrollo de cáncer de mama son edad avanzada, antecedentes familiares, obesidad, nuliparidad, primer embarazo a una edad tardía.

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero incremento del riesgo relativo de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están tomando anticonceptivos orales, en comparación con las que nunca los han tomado. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a la suspensión del tratamiento. El incremento en el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama puede ser debido a una detección temprana del cáncer en pacientes tratadas con anticonceptivos orales (debido a que están sometidas a una vigilancia clínica regular), los efectos biológicos de anticonceptivos orales o a la combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han sido tratadas tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en mujeres que nunca han sido tratadas.

Tumores hepáticos/Enfermedades hepáticas

En casos muy raros, con el uso de anticonceptivos orales pueden aparecer adenomas hepáticos y, en casos extremadamente raros, carcinoma hepatocelular. El riesgo parece incrementarse con la duración del uso de anticonceptivos orales. La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia abdominal.

Las mujeres con antecedentes de colestasis relacionada con anticonceptivos orales o mujeres que desarrollen colestasis durante el embarazo son más propensas a desarrollar colestasis con el uso de anticonceptivos orales. Estas pacientes, usuarias de anticonceptivos orales, deben ser monitorizadas y si la colestasis se repite, el tratamiento deberá suspenderse.

Se han notificado casos de lesión hepatocelular con el uso de AOCs. Una rápida identificación de la relación entre el medicamento y la lesión hepatocelular puede disminuir la gravedad, si el medicamento es interrumpido. En caso de que la lesión hepatocelular sea diagnosticada, las pacientes deben de suspender la toma del AOC, emplear una forma de anticoncepción no hormonal y consultar con su médico.

Si aparecen molestias agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario suspender la toma del AOC hasta que la función hepática haya vuelto a la normalidad.

Migraña/Cefalea

El comienzo o exacerbación de migrañas o la aparición de cefaleas con un nuevo patrón que es recurrente, persistente o severo requiere la suspensión del tratamiento con anticonceptivos orales y la evaluación de la causa de los mismos.

Las mujeres con migraña (particularmente migrañas con aura) que tomen anticonceptivos pueden presentar un mayor riesgo de infarto cerebral. Ver sección 4.3.

Sistema inmunológico

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema, particularmente en mujeres con angioedema hereditario.

Precauciones

Exámenes médicos

Antes de comenzar la terapia con anticonceptivos orales se deberá realizar un estudio completo personal, de antecedentes familiares y un examen físico, incluyendo la presión sanguínea. También deberá realizarse una exploración de las mamas, hígado, extremidades y órganos pélvicos. Se debe realizar un test de Papanicolau (Pap) en caso de pacientes sexualmente activas o existencia de otras razones que así lo indiquen. Estos exámenes médicos se deberán repetir al menos una vez al año a lo largo del tratamiento.

La primera visita de seguimiento debería realizarse 3 meses después de la prescripción del anticonceptivo. En cada visita anual la exploración debe incluir los mismos exámenes que se hicieron en la visita de inicio.

Efectos sobre carbohidratos y lípidos

En usuarias de anticonceptivos orales se han dado casos de intolerancia a la glucosa. Las mujeres con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus deberán ser vigiladas cuidadosamente. Ver sección 4.3.

Una pequeña proporción de mujeres que toman anticonceptivos pueden presentar cambios en su perfil lipídico. Deberían considerarse métodos anticonceptivos no hormonales en mujeres con dislipemias no controladas. En una pequeña proporción de mujeres que tomen anticonceptivos orales se puede producir hipertrigliceridemia persistente. Incrementos de triglicéridos plasmáticos pueden dar lugar a pancreatitis y a otras complicaciones.

Los estrógenos incrementan las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), mientras que los progestágenos disminuyen el HDL-colesterol sérico. Algunos progestágenos pueden elevar el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y dificultar el control de hiperlipidemias. El efecto neto de un anticonceptivo oral depende del balance alcanzado entre la dosis de estrógeno y progestágeno y la naturaleza y cantidad absoluta de progestágeno que contiene el preparado.

Las mujeres que hayan sido tratadas de hiperlipidemias deberán ser sometidas a seguimiento si deciden tomar anticonceptivos orales.

Hemorragia genital

En algunas mujeres la hemorragia por deprivación puede no producirse durante la semana de descanso. Si el anticonceptivo oral no se ha tomado según las indicaciones de uso antes de que se produzca la primera falta o si hay dos faltas consecutivas, debe interrumpirse la toma de comprimidos y utilizar un método anticonceptivo no hormonal hasta que se haya excluido la posibilidad de embarazo.

Se pueden producir hemorragias intermenstruales o manchados en mujeres que tomen anticonceptivos orales, especialmente durante los primeros tres meses de uso, que pueden deberse al tipo y dosis de progestágeno. Si este sangrado persiste o recurre, se deberán considerar causas no hormonales y deberán realizarse las pruebas diagnósticas adecuadas para descartar embarazo, infección, neoplasia u otras condiciones clínicas. Si se ha excluido

cualquier patología, el problema se puede ver resuelto con el uso continuado del anticonceptivo oral o con un cambio a otra formulación.

Algunas mujeres pueden sufrir amenorrea post-píldora (posiblemente con anovulación) u oligomenorrea, especialmente cuando esta situación ya existía con anterioridad.

Depresión

Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá suspender la medicación y emplear un método anticonceptivo alternativo.

Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.

Otros

Las pacientes deben ser advertidas que este producto no protege frente a la infección por el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

La diarrea y/o los vómitos pueden reducir la absorción de hormonas, dando lugar a la reducción de las concentraciones séricas. Ver sección Consejo en caso de vómitos y/o diarrea.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), malabsorción de glucosa o galactosa, intolerancia hereditaria a la fructosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones entre etinilestradiol (EE) y otras sustancias pueden llevar a una disminución o incremento de las concentraciones séricas de EE.

La reducción de la concentración de EE sérico puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y reducir la eficacia del anticonceptivo oral.

Durante el uso concomitante de productos que contienen EE y sustancias que pueden llevar a su disminución en sangre, se recomienda el empleo de un método anticonceptivo no hormonal, además de la ingesta habitual de TRI-MINULET. En casos en que dichas sustancias vayan a ser utilizadas durante períodos de tiempo prolongados, deberá valorarse la utilización de un método anticonceptivo alternativo.

Tras la suspensión del tratamiento con sustancias que puedan llevar a una disminución en la concentración sérica de EE, se recomienda el uso de métodos anticonceptivos no hormonales de forma adicional durante, al menos, los 7 días siguientes. En el caso particular de que dichas sustancias produzcan inducción de la actividad de enzimas microsomales hepáticas, se recomienda el uso de un método anticonceptivo no hormonal durante más de 7 días, dependiendo de la dosis, duración del tratamiento y velocidad de eliminación de la sustancia inductora.

Sustancias que pueden disminuir la concentración sérica de EE:

- Por reducción del tránsito gastrointestinal
 - Antiácidos
 - Purgantes
 - Algunos antibióticos como la eritromicina
- Por inducción de enzimas microsomales (isoenzima 3A4 del citocromo P450):
 - Anticonvulsivantes: fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato
 - Antituberculostáticos: rifampicina, rifambutina
 - Antibióticos: rifampicina, rifambutina
 - Otros: fenilbutazona, dexametasona, griseofulvina, ritonavir, modafinilo, *Hipericum perforatum* (Hierba de San Juan).
- Por disminución de la circulación entero-hepática:
 - Penicilina y derivados (ampicilina)
 - Tetraciclinas

Sustancias que pueden incrementar la concentración sérica de EE:

- Atorvastatina
- Inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol (acetaminofeno).
- Sustancias que inhiban las enzimas del citocromo P-450 3A4, tales como indinavir, fluconazol y troleandomicina

Troleandomicina puede incrementar el riesgo de colestasis intrahepática cuando se administra conjuntamente con los anticonceptivos.

Medicamentos cuya acción puede modificarse por los anticonceptivos orales combinados (ACOCs):

- Anticoagulantes orales: los ACOCs reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.
- Antidiabéticos orales e insulina: Los ACOCs reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

El EE puede interferir con el metabolismo de otros fármacos por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o por inducción de la conjugación hepática de fármacos, particularmente glucuronización. De acuerdo con esto, la concentración en plasma y tejidos puede incrementarse:

- Ciclosporina: La administración concomitante con ACOCs incrementa el riesgo de hepatotoxicidad

- β -bloqueantes: los ACOCs incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol.
- Teofilina
- Corticoides: prednisolona. Los ACOCs incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a la misma, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.
- Flunaricina: se ha observado que en pacientes en tratamiento concomitante de este fármaco y ACOCs se incrementa el riesgo de galactorrea.

La concentración en plasma y tejidos también puede reducirse:

- Lamotrigina

Se debe revisar la medicación concomitante, para identificar potenciales interacciones.

Efectos sobre parámetros de laboratorio:

La utilización de anticonceptivos orales puede producir cambios fisiológicos que pueden reflejarse en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo:

- Parámetros bioquímicos de función hepática (incluyendo una reducción de bilirrubina y fosfatasa alcalina), función tiroidea (aumento de T₃ y T₄ total debido a un aumento de TBG, reducción de la T₃ libre), suprarrenal (aumento de cortisol en plasma, aumento de cortisol unido a globulina, reducción de la DHEA) y renal (aumento de la creatinina en plasma y del aclaramiento de creatinina).
- Niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, como globulina de unión a corticosteroides y fracciones lipídicas o lipoprotéicas.
- Parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis.
- Descenso de los folatos séricos.

Por lo tanto, debe informarse al laboratorio acerca de la utilización de anticonceptivos orales.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Si la usuaria quedara embarazada durante la medicación con anticonceptivos orales debe suspenderla inmediatamente.

No existen pruebas concluyentes que revelen que los estrógenos y progestágenos contenidos en el anticonceptivo oral perjudiquen el desarrollo del niño en caso de embarazo accidental durante la utilización de anticonceptivos orales. Ver sección 4.3.

Lactancia

Se han encontrado pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o metabolitos en la leche de madres lactantes y se han notificado de algunos efectos adversos en el niño, incluyendo ictericia y aumento de las mamas. La lactancia se puede ver influenciada por los anticonceptivos orales ya que éstos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna.

No se recomienda el uso de anticonceptivos orales hasta que finalice completamente la lactancia natural del niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencias sobre reacciones adversas respecto a la capacidad de conducir vehículos o utilización de maquinaria al administrar este producto.

4.8 Reacciones adversas

El uso de anticonceptivos orales se ha asociado con un incremento del riesgo de:

-Episodios trombóticos venosos y arteriales, así como tromboembólicos, incluyendo infarto cerebral, accidente isquémico transitorio, infarto de miocardio, trombosis venosa y embolismo pulmonar (ver Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

-Neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.

-Diagnóstico de cáncer de mama (ver Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo).

-Tumores hepáticos benignos (ej, hiperplasia nodular focal, adenoma hepático).

Las reacciones adversas se citan a continuación clasificadas según su frecuencia de acuerdo al siguiente criterio:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100, < 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones comunes

Frecuentes: Vaginitis, incluyendo candidiasis.

Neoplasias benignas/malignas o inespecíficas

Muy raras: Carcinomas hepatocelulares.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios.

Muy raras: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Cambios en el apetito (aumento o disminución).

Raras: Intolerancia a la glucosa.

Muy raras: Exacerbación de la porfiria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefaleas, incluyendo migrañas.

Frecuentes: Nerviosismo, vértigo.

Muy raras: Exacerbación de corea.

Trastornos oculares

Raras: Intolerancia a las lentes de contacto.

Muy raras: Neuritis óptica*, trombosis vascular en la retina.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Aumento de presión sanguínea

Raras: Episodios trombóticos venosos

Muy raras: Agravamiento de varices.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Cólicos, hinchazón.

Muy raras: Pancreatitis; colitis isquémica.

Frecuencia no conocida: Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)

Trastornos hepatobiliares

Raras: Ictericia colestásica.

Muy raras: Colecistopatía incluyendo cálculos biliares**.

Frecuencia no conocida: Lesión hepatocelular (ej. hepatitis, función hepática anormal)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Acné

Poco frecuentes: Rash, cloasma que puede persistir, hirsutismo, alopecia.

Raras: Eritema nodoso.

Muy raras: Eritema multiforme.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Síndrome hemolítico urémico.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Muy frecuentes: Sangrados, manchados.

Frecuentes: Dolor mamario, tensión mamaria, aumento mamario, secreción, dismenorrea, cambios en el flujo menstrual, cambios en la secreción y ectopía cervical, amenorrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Retención de líquidos, edema.

Otros

Frecuentes: Cambios en el peso (incremento o disminución)

Poco frecuentes: Incremento de la tensión arterial; cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia.

Raras: Disminución de los niveles séricos de folatos***.

(*) La neuritis óptica puede llevar a una completa o parcial pérdida de la visión.

(**) Los anticonceptivos orales pueden empeorar enfermedades de la vesícula biliar preexistentes y acelerar el desarrollo de éstas en mujeres previamente asintomáticas.

(***) Los niveles de folato sérico pueden verse disminuidos por la terapia con anticonceptivos orales. Esto puede tener importancia clínica en mujeres que se queden embarazadas poco después de dejar de tomarlos.

4.9 Sobredosis

Los síntomas debidos a la sobredosis de anticonceptivos orales en adultos y niños puede incluir náuseas, vómitos, mastodinia, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga; hemorragia por privación en mujeres. No existe antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis, pero si es necesario, éste se orienta hacia los síntomas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: G03A1.- Progestágenos y estrógenos en asociaciones fijas

El efecto anticonceptivo de TRI-MINULET se basa en la interacción de varios factores, considerándose como los más importantes la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. TRI-MINULET ofrece así múltiple protección frente al embarazo. El alto grado de fiabilidad es igual al de los clásicos preparados unifásicos de combinación y muy superior al de cualquier otro método anticonceptivo.

Si se toman de forma constante y correcta, la posibilidad de que un anticonceptivo oral falle es del 0,1% anual; aunque, el porcentaje de fallo de todos los anticonceptivos existentes en un uso normal es del 5% anual. La eficacia de la mayoría de los métodos de anticoncepción depende de la exactitud con que se tomen. El fallo de un método es más fácil que se produzca si se olvida tomar alguno de los comprimidos recubiertos.

A continuación se indican los beneficios no-contraceptivos relacionado con el uso de anticonceptivos orales, los datos se han obtenido de los estudios epidemiológicos realizados empleando formulaciones de anticonceptivos orales conteniendo dosis superiores a 35 µg de etinilestradiol o 50 µg de mestranol.

Efectos en la menstruación:

- mejoría en la regularidad del ciclo menstrual,
- disminución de la pérdida de sangre y de la incidencia de anemia ferropénica,
- disminución de la incidencia de dismenorrea.

Efectos relacionados con la inhibición de la ovulación:

- disminución de la incidencia de quistes ováricos funcionales,
- disminución de la incidencia de embarazos ectópicos.

Otros beneficios no-contraceptivos:

- disminución de la incidencia de fibroadenomas y enfermedades fibroquísticas de la mama,
- disminución de la incidencia de enfermedades inflamatorias agudas de la pelvis,
- disminución de la incidencia del cáncer de endometrio,
- disminución de la incidencia de cáncer ovárico,
- disminución de la severidad del acné.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TRI-MINULET es un preparado trifásico de combinación que contiene Gestodeno y Etinilestradiol.

La farmacocinética del preparado se ha estudiado con la combinación de 0,1 mg de Gestodeno y 0,03 mg de Etinilestradiol, que corresponden a la composición de los comprimidos recubiertos con máximo contenido de Gestodeno.

1. Gestodeno

Tras su administración oral, el Gestodeno se absorbe rápida y completamente. Tras la ingestión de 0,1 mg de Gestodeno en combinación con 0,03 mg de Etinilestradiol, los niveles séricos máximos de Gestodeno (de aproximadamente 5,6 ng/ml) se alcanzaron a las 0,5 horas p.a, para declinar seguidamente en dos fases, con vidas medias aproximadas de 0,1 y 18 horas respectivamente. El volumen aparente de distribución calculado fue de 0,7 /kg y la tasa de aclaramiento metabólico del suero se sitúa en torno a 0,8 ml/min/kg. El Gestodeno no se excreta inalterado, sino en forma de metabolitos que se eliminan con una vida media de aproximadamente 1 día. Los metabolitos de Gestodeno se excretan en orina y heces en relación de 6:4 aproximadamente.

La biotransformación se produce de acuerdo con el modelo de metabolismo conocido para los esteroides. No se conoce ningún metabolito de Gestodeno farmacológicamente activo.

En el suero, el Gestodeno se encuentra mayoritariamente unido a proteínas. Las principales proteínas de unión para Gestodeno son la albúmina y la SHBG. Sólo un 1,3% de la

concentración sérica total se halla como esteroide libre, y aproximadamente un 69% se encuentra unido específicamente a SHBG. La distribución relativa (fracción libre, unida a albúmina, unida a SHBG) depende de las concentraciones séricas de SHBG. Tras inducción de la proteína transportadora, la fracción de Gestodeno unida a SHBG aumenta y las fracciones libre y ligada a albúmina se reducen correspondientemente.

La concentración sérica de Gestodeno aumenta a lo largo del ciclo de tratamiento con TRI-MINULET por un factor de aproximadamente 8, alcanzándose el estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo. La farmacocinética del Gestodeno depende de la concentración de SHBG en suero. Durante el tratamiento con TRI-MINULET se observa a lo largo del ciclo una elevación de la concentración de SHBG por un factor de aproximadamente 3. A causa de la elevada afinidad de unión del Gestodeno a la SHBG, el aumento de la concentración de ésta se acompaña de una elevación casi paralela de la concentración sérica de Gestodeno. La biodisponibilidad absoluta de Gestodeno determinada es del 99% de la dosis administrada.

2. Etinilestradiol

Tras su administración oral, el Etinilestradiol se absorbe rápida y completamente. Tras la administración oral de 0,03 mg de Etinilestradiol en combinación con 0,1 mg de Gestodeno se registran concentraciones séricas máximas de aproximadamente 90 pg/ml de Etinilestradiol a las 1,3 horas de la administración, que declinan seguidamente en dos fases con vidas medias de aproximadamente 1-2 y 20 horas respectivamente. Por razones analíticas, estos parámetros sólo pueden determinarse tras la administración de dosis superiores.

El volumen aparente de distribución de Etinilestradiol se calculó en aproximadamente 5 l/kg, con un aclaramiento metabólico de aproximadamente 5 ml/min/kg. El Etinilestradiol se une en gran parte, pero de modo inespecífico, a la albúmina sérica. Aproximadamente un 2% del compuesto se encuentra en forma libre. El Etinilestradiol se metaboliza durante la absorción y el primer paso hepático lo que da lugar a una biodisponibilidad absoluta disminuida y variable. El Etinilestradiol no se excreta inalterado; sus metabolitos se eliminan en proporción aproximada de 4:6 en orina y heces respectivamente. La excreción transcurre con una vida media de aproximadamente 1 día.

De acuerdo con la vida media de la fase terminal de disposición sérica del Etinilestradiol y con la ingestión diaria del medicamento, los niveles séricos de Etinilestradiol se elevan aproximadamente un 30-40% respecto a los del primer día, alcanzándose el estado de equilibrio después de 3-4 días.

Durante la lactancia, aproximadamente un 0,02% de la dosis diaria materna puede pasar al lactante con la leche materna.

La biodisponibilidad del Etinilestradiol puede verse modificada en ambos sentidos por otros fármacos. No existe, sin embargo, interacción con dosis elevadas de vitamina C. En administración repetida, el Etinilestradiol induce la síntesis hepática de SHBG y CBG. Sin embargo, el grado de inducción de SHBG depende también de la estructura química y de la dosis de progestágeno que se administre simultáneamente. Durante el tratamiento con TRI-MINULET, las concentraciones séricas de SHBG aumentaron aproximadamente 74 nmol/l a 187 nmol/l y las de CBG, desde 42 µg/ml a 87 µg/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Por la estimación del riesgo en humanos se han realizado estudios de toxicidad en animales, tanto con cada componente - Etinilestradiol y Gestodeno - como con la combinación de ambos.

En los estudios de tolerancia sistémica en administración repetida no se observó efecto alguno que indicara un riesgo inesperado para humanos.

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas durante largos períodos, con vistas a la evaluación de una posible actividad carcinogénica, no han puesto de manifiesto potencial carcinogénico para el empleo terapéutico del preparado en humanos. Sin embargo, debe tenerse en consideración que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormono-dependientes.

Los estudios de embriotoxicidad y teratogenia de Etinilestradiol, y la evaluación de los efectos de la combinación sobre la fertilidad de los progenitores, desarrollo fetal, lactancia y conducta reproductora de las crías no arrojaron indicios de riesgo de efectos adversos en humanos con las dosis recomendadas. Sin embargo, en el caso de empleo inadvertido del preparado después de la instauración de un embarazo, está indicada la inmediata suspensión del tratamiento.

Estudios in vitro e in vivo realizados con Etinilestradiol y Gestodeno no han proporcionado indicio alguno de potencial mutágeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Excipientes del núcleo:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona K25
Edetato de calcio y sodio
Estearato de magnesio

Excipientes del recubrimiento:

*** Comprimidos recubiertos de color beige**

Sacarosa
Povidona K90
Macrogol 6000
Carbonato de calcio
Talco
Glicerol 85%
Dióxido de titanio (E 171)
Óxido de hierro (III), pigmento amarillo (E 172)
Cera Emulsificante

*** Comprimidos recubiertos de color pardo**

Sacarosa
Povidona K90
Macrogol 6000
Carbonato de calcio
Talco
Glicerol 85%
Dióxido de tianio (E 171)
Óxido de hierro (III), pigmento pardo chocolate (E 172)
Cera Emulsificante

*** Comprimidos recubiertos de color blanco**

Sacarosa
Povidona K90
Macrogol 6000
Carbonato de calcio
Talco
Cera Emulsificante

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

TRI-MINULET se presenta en envases que contienen 1 ó 3 blísteres de PVC/aluminio, con 21 comprimidos recubiertos por blíster. El/los blíster(s) está/n acondicionado(s) en una bolsa de aluminio que contiene un sobre con desecante (sílica gel). Después de abrir la bolsa de aluminio, el desecante se puede eliminar.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Wyeth Farma, S.A.
Ctra. Burgos, Km 23. Desvío Algete, Km 1
San Sebastián de los Reyes (Madrid)

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Nº Registro: 60.387

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

1/06/1965

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2011