FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tri-Minulet comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de color beige contiene 0,05 mg de Gestodeno y 0,03 mg de etinilestradiol.
Excipientes con efecto conocido:
37,455 mg de lactosa monohidrato y 19,371 mg de sacarosa.

Cada comprimido recubierto de color marrón oscuro contiene 0,07 mg de Gestodeno y 0,04 mg de etinilestradiol.
Excipientes con efecto conocido:
37,425 mg de lactosa monohidratoy 19,180 mg de sacarosa.

Cada comprimido recubierto de color blanco contiene 0,1 mg de Gestodeno y 0,03 mg de etinilestradiol
Excipientes con efecto conocido:
37,405 mg de lactosa monohidrato y 19,660 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos redondos
Los comprimidos son beige, marrones o blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal, trastornos del ciclo, reposo ovárico.

La decisión de prescribir Tri-Minulet debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Tri-Minulet con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con Tri-Minulet debe realizarse 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

Vía oral.

Tri-Minulet se presenta en un envase calendario, 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 indicado en el envase: primero los de color beige, a continuación los marrones y finalmente los blancos, hasta terminar el envase. En total, se tomará un comprimido diario durante 21 días consecutivos.

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.

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.

Cómo iniciar la toma de Tri-Minulet

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

La toma de Tri-Minulet se ha de iniciar el primer día del período 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 Tri-Minulet en los días 2-7 del ciclo menstrual, sin embargo se recomienda utilizar adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal para el control de la natalidad (p.ej., preservativos, espermicida) durante los primeros 7 días de la toma de Tri-Minulet.

Cambio a partir de otro anticonceptivo hormonal combinado (AHC)

Preferiblemente, la toma de Tri-Minulet se debe iniciar al día siguiente de la toma del último comprimido activo de su AHC 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 AHC anterior.

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

Se puede suspender en cualquier momento la minipíldora, y debiéndose 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 utilice adicionalmente un método anticonceptivo no hormonal (de barrera) durante los 7 primeros días de la toma de Tri-Minulet.

Después de un aborto en el primer trimestre

Se puede comenzar la toma de Tri-Minulet inmediatamente. Cuando lo haga así, no necesita medidas adicionales de anticoncepción.

Después del parto o tras un aborto en el segundo trimestre

Puesto que el período 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 período 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 período menstrual (ver sección 4.4 y 4.6).

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

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 tan pronto como se acuerde, 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. En estos casos:
  - 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 utilizar 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 de Tri-Minulet

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.

Conducta a seguir en caso de 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 "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido"

Cómo retrasar un período

Para retrasar un período, 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 Tri-Minulet debe reanudarse tras el intervalo normal de 7 días sin tomar comprimidos.

Poblaciones especiales

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

Pacientes de edad avanzada
No está indicado en mujeres posmenopáusicas

4.3 Contraindicaciones

No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de los AHC, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
    - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
    - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
    - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
    - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
    - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
    - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
    - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
    - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
    - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:

    - diabetes mellitus con síntomas vasculares
    - hipertensión grave, hipertensión no controlada
    - dislipoproteinemia intensa
- 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.
- Enfermedad coronaria.
- Valvulopatías trombogénicas.
- Arritmias trombogénicas.
- Trombofilias adquiridas o hereditarias.
- 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).

TRI-MINULET está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Tri-Minulet.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Tri-Minulet.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como Tri-Minulet pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Tri-Minulet, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

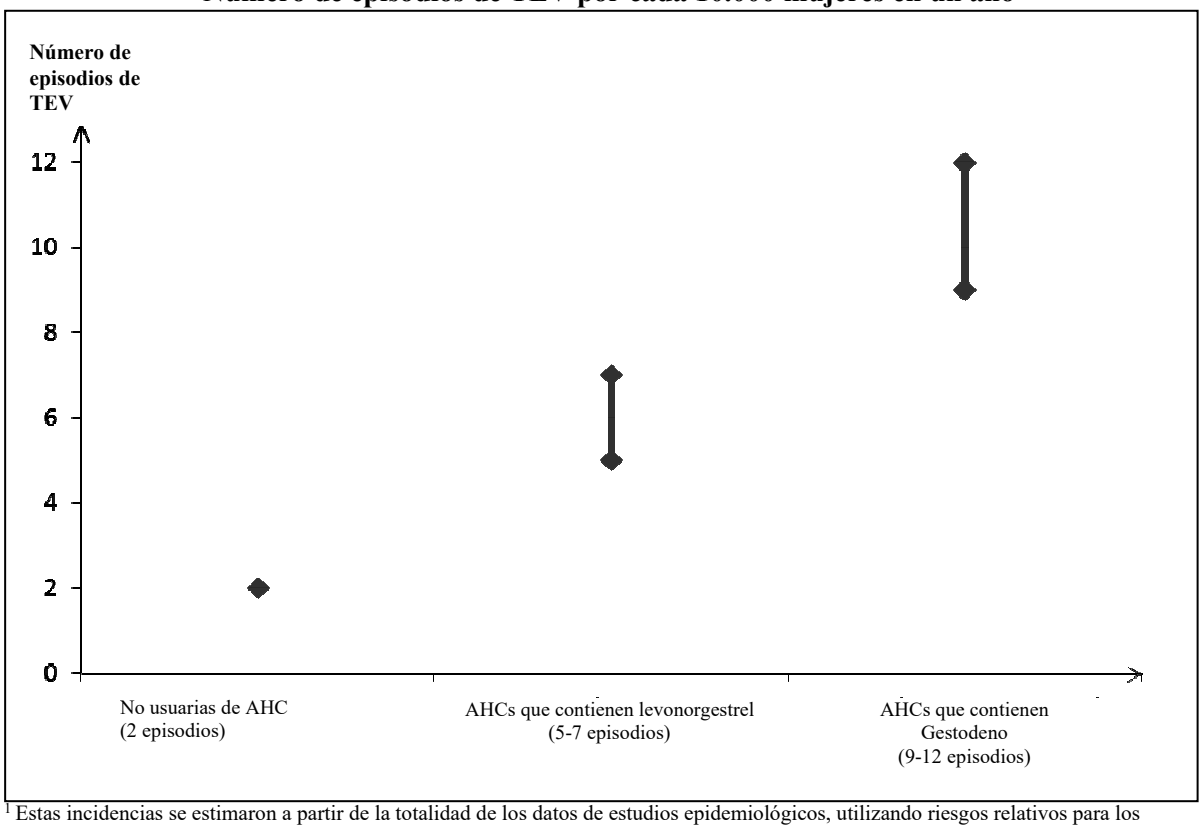
Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).

Se estima[1] que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene gestodeno, entre 9 y 12 mujeres presentarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6[2] en mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.

Número de episodios de TEV por cada 10.000 mujeres en un año



[1] Estas incidencias se estimaron a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando riesgos relativos para los diferentes medicamentos comparados con los AHCs que contienen levonorgestrel.
[2] Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla).

Tri-Minulet está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC.

Factor de riesgo	Comentario
	Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Tri-Minulet.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre "Fertilidad, embarazo y lactancia", ver sección 4.6).

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:
- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada, enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:
- Aparición repentina de disnea o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.

- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “disnea”, “tos”) son inespecíficos y se pueden malinterpretar como trastornos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar a pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

En ciertos estudios epidemiológicos se ha asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en las usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Tri-Minulet está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	**Comentario**
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:
- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:
- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Lesiones oculares
Con el uso de anticonceptivos hormonales 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 debe interrumpir el tratamiento con anticonceptivos hormonales y se debe evaluar la causa inmediatamente.

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

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 hormonales, 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 arterial grave y/o hipertensión arterial no controlada no deben administrarse AHC (ver sección 4.3).

Carcinoma de órganos reproductores

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

Algunos estudios sugieren que el uso de anticonceptivos hormonales 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 hormonales 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 hormonales 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 (ver sección 4.3).

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 hormonales, 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 hormonales (debido a que están sometidas a una vigilancia clínica regular), los efectos biológicos de anticonceptivos hormonales 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 hormonales pueden aparecer adenomas hepáticos y, en casos extremadamente raros, carcinoma hepatocelular. El riesgo parece incrementarse con la duración del uso de anticonceptivos hormonales. La ruptura de adenomas hepáticos puede causar la muerte por hemorragia abdominal.

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

Se han notificado casos de lesión hepatocelular con el uso de AHC. 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 interrumpir la toma del AHC, 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 AHC hasta que la función hepática haya vuelto a la normalidad.

Migraña/Cefalea

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 hereditario o adquirido.

Exploración/Consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Tri-Minulet, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4).

También debe 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 deben 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.

Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Tri-Minulet en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Efectos sobre carbohidratos y lípidos

En usuarias de anticonceptivos hormonales 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 hormonales se puede producir hipertrigliceridemia persistente. Un aumento significativo de triglicéridos en plasma puede conducir a pancreatitis y 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 hormonal 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 deben ser sometidas a seguimiento si deciden tomar anticonceptivos hormonales.

Hemorragia genital

En algunas mujeres la hemorragia por privación puede no producirse durante la semana de descanso. Si el anticonceptivo hormonal 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 hormonales, 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 hormonal 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.

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento. Se dederá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.

Tabaco

El tabaco incrementa el riesgo de reacciones cardiovasculares graves debidas al uso de anticonceptivos hormonales. Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.

Otros

La diarrea y/o los vómitos pueden reducir la absorción de hormonas, dando lugar a la reducción de las concentraciones séricas. Ver “Consejo en caso de vómitos y/o diarrea” (sección 4.2) e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” (sección 4.5).

Efectos sobre parámetros de laboratorio:

La utilización de anticonceptivos hormonales 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 fibrinolisis.
- Descenso de los folatos séricos.

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

Alanina aminotransferasa (ALT) elevada
Durante los ensayos clínicos en pacientes con infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) tratados con medicamentos que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad, siendo más frecuentes en mujeres que utilizan medicamentos con etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir se observaron elevaciones de la ALT en mujeres que utilizan medicamentos con etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

Este medicamento contiene lactosa, sacarosa y sodio.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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, debe 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)

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.

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

Medicamentos cuya acción puede modificarse por los anticonceptivos hormonales combinados (AHCs):

- Anticoagulantes orales: los AHCs 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 AHCs 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 con:

- Ciclosporina: La administración concomitante con AHCs incrementa el riesgo de hepatotoxicidad
- β-bloqueantes: los AHCs incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol
- Teofilina
- Corticoides: prednisolona. Los AHCs 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 AHCs se incrementa el riesgo de galactorrea

La concentración en plasma y tejidos también puede reducirse:

- Lamotrigina

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

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, o glecaprevir/pibrentasvir puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, las mujeres que tomen Triminulet deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. Triminulet puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No existen pruebas concluyentes que revelen que los estrógenos y progestágenos contenidos en el anticonceptivo hormonal perjudiquen el desarrollo del niño en caso de embarazo accidental durante la utilización de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.3).

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el período de posparto cuando se reinicia la administración con Tri-Minulet (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

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

No se recomienda el uso de anticonceptivos hormonales 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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

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

- - Neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- - Diagnóstico de cáncer de mama (ver sección 4.4).
- - 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: ≥ 1/10
Frecuentes: ≥ 1/100, < 1/10
Poco frecuentes: ≥ 1/1.000, <1/100
Raras: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Muy raras: < 1/10.000
Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Vaginitis incluyendo candidiasis				
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas					Carcinomas hepatocelulares	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas/ anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios.	Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.	Exacerbación de síntomas de angioedema hereditario y adquirido
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Cambios en el apetito (aumento o disminución)	Intolerancia a la glucosa	Exacerbación de la porfiria	
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido				
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas, incluyendo migrañas	Nerviosismo, vértigo			Exacerbación de corea	
Trastornos oculares				Intolerancia a las lentes de contacto	Neuritis óptica*, trombosis vascular en la retina	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares			Aumento de presión sanguínea	Tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo arterial (TEA)	Agravamiento de varices	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, dolor abdominal	Cólicos, hinchazón		Pancreatitis; colitis isquémica	Enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
Trastornos hepatobiliares				Ictericia colestásica	Colecistopatía incluyendo cálculos biliares**	Lesión hepatocelular (ej. hepatitis, función hepática anormal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Rash, cloasma que puede persistir, hirsutismo, alopecia.	Eritema nodoso	Eritema multiforme	
Trastornos renales y urinarios					Síndrome hemolítico urémico	
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Sangrados, manchados	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		Retención de líquidos, edema				

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Cambios en el peso (incremento o disminución)	Incremento de la tensión arterial; cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia	Disminución de los niveles séricos de folatos***		

(*) La neuritis óptica puede llevar a una completa o parcial pérdida de la visión.
(**) Los anticonceptivos hormonales 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 hormonales. Esto puede tener importancia clínica en mujeres que se queden embarazadas poco después de dejar de tomarlos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Los síntomas debidos a la sobredosis de anticonceptivos hormonales en adultos y niños puede incluir nauseas, 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: G03A10. Progestágenos y estrógenos, preparados de dosis fijas.

El efecto anticonceptivo de Tri-Minulet se basa en la interacción de varios factores, de los que el más importante es la inhibición de la ovulación y las alteraciones de la secreción cervical. Tri-Minulet ofrece así múltiple protección frente al embarazo. Además, se reduce la receptividad del endometrio para la implantación. El alto grado de fiabilidad es igual al de los clásicos preparados unifásicos de combinación y muy superior al de cualquier otro método anticonceptivo.

Tri-Minulet es un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene etinilestradiol (EE) y gestodeno. Se ha demostrado que los AOC ejercen su efecto disminuyendo la secreción de las gonadotropinas para suprimir la actividad ovárica. El efecto anticonceptivo resultante se basa en varios mecanismos, de los que el más importante es la inhibición de la ovulación, lo que conduce a la anticoncepción.

Si se toman de forma constante y correcta, la posibilidad de que un anticonceptivo hormonal falle es del 0,1% anual; no obstante, 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. Es más fácil que se produzca el fallo de un método si se olvida tomar alguno de los comprimidos recubiertos.

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

Gestodeno

Absorción
Tras su administración oral, el Gestodeno se absorbe rápida y completamente.

La biodisponibilidad absoluta de Gestodeno determinada es del 99% de la dosis administrada.

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 tras la administración, para declinar seguidamente en dos fases, con vidas medias aproximadas de 0,1 y 18 horas respectivamente.

Distribución
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.

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.

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

Eliminación
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.

Etinilestradiol

Absorción
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.

La biodisponibilidad del Etinilestradiol puede verse modificada en ambos sentidos por otros fármacos. No existe, sin embargo, interacción con dosis elevadas de vitamina C.

Distribución
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.

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

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 microgramos/ml a 87 microgramos/ml.

Biotransformación
El Etinilestradiol se metaboliza por hidroxilación aromática, aunque con una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, y éstos se presentan como metabolitos libres y

conjugados glucurónidos y sulfatos. Los metabolitos de EE no son farmacológicamente activos.

Eliminación
El Etinilestradiol no se excreta inalterado; sus metabolitos se eliminana en proporción aproximada de 4:6 en orina y heces respectivamente. La excreción transcurre con una vida media de aproximadamente 1 día.

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad en animales para la estimación de los riesgos en humanos se realizaron con ambos componentes del preparado, EE y gestodeno, y con su combinación.

En los estudios de tolerancia sistémica, tras administración repetida, no se observó ningún efecto que pudiera indicar un riesgo inesperado para el ser humano.

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas, a largo plazo, para la evaluación de una posible actividad carcinogénica no indicaron potencial carcinogénico en el caso de la utilización terapéutica del preparado en seres humanos. Sin embargo, debe tenerse en consideración que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormona-dependientes.

Estudios sobre la embriotoxicidad y teratogenicidad de EE y la evaluación de los efectos de la combinación sobre la fertilidad de los progenitores, desarrollo fetal, lactancia y capacidad reproductora de las crías, no proporcionaron ningún indicio de riesgo en seres humanos con el empleo recomendado del preparado. Sin embargo, en el caso de empleo inadvertido del preparado después de la instauración de un embarazo, está indicada la inmediata suspensión del tratamiento.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados con EE y gestodeno no mostraron ningún indicio de potencial mutagénico.

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 Período 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 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 y otras manipulaciones

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

60.387

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1/06/1995
Fecha de la última renovación: 31/03/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
http://www.aemps.gob.es