

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

TINELLE 3

Comprimidos recubiertos

1. Nombre del producto

TINELLE 3 comprimidos recubiertos.

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene 30 mcg de etinilestradiol y 2 mg de dienogest.

Lista completa de excipientes en sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos.

Comprimido activo con recubrimiento color naranja claro, circulares, biconvexos, lisos Comprimido placebo con recubrimiento color blanco, circulares, biconvexos, lisos

4. Particularidades clínicas

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal

- Tratamiento del acné moderadamente severo, el cual es refractario a tratamiento local en mujeres en las cuales la administración de anticonceptivos orales no está contraindicada

4.2. Posología y administración

Administración de TINELLE 3

Dosificación

El médico debe indicar la posología y el tipo de tratamiento a su caso particular, no obstante, la dosis usual recomendada es de 1 comprimido cada 24 horas durante ciclos de 91 días de tratamiento.

Modo de Empleo

Antes de iniciar el tratamiento es conveniente elegir una hora fija del día que usted tomará sus comprimidos, ello le ayudará además a seguir en forma continua su tratamiento.

TINELLE 3 contiene 91 comprimidos, los cuales están repartidos en tres blísteres:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Blister 1 y 2 contienen 30 comprimidos color naranja claro y el tercer blíster contiene 24 comprimidos naranja claro y 7 comprimidos color blanco. Observe los blísteres para familiarizarse con ellos.
- Inicie su tratamiento tomando un comprimido color naranja claro al día por 84 días: (es decir, utilice los blísteres 1 y 2 que contienen sólo este tipo de comprimido) y luego finalice tomando un comprimido color blanco al día, por 7 días (blíster 3). Usted no debe saltarse ningún comprimido.
- Durante los 7 días en que usted esté tomando los comprimidos color blanco se presentará el sangramiento menstrual.
- A continuación del séptimo día, en que tome el último comprimido blanco del envase, usted debe iniciar un nuevo envase, tomando un comprimido color naranja claro siguiendo un nuevo ciclo.

¿Cuándo comenzar a usar este anticonceptivo?

Si usted no tiene un tratamiento anticonceptivo oral previo, inicie el tratamiento tomando un comprimido naranja claro el primer día de su menstruación (primer día de sangramiento).

Si usted tiene un tratamiento anticonceptivo oral previo, comience tomando un comprimido naranja claro el quinto día de su menstruación (quinto día de sangrado).

En ambos casos y debido a que el efecto anticonceptivo se logra luego de la primera semana de tratamiento, se recomienda utilizar un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo: condón o espermicidas) los primeros 7 días de tratamiento, o bien, durante el primer mes de tratamiento.

Al terminar todos los comprimidos del envase:

Después de tomar el último comprimido de color blanco, comience a tomar el primer comprimido (color naranja claro) desde un nuevo envase.

Si usted no tiene menstruación cuando está tomando los comprimidos color blanco, informe al médico, ya que podría estar embarazada.

¿Qué hacer en caso de que se le olvide tomar un comprimido?

Si usted olvida tomar un comprimido de color naranja claro.

En caso de omisión de un comprimido, éste debe tomarse a la brevedad, a más tardar dentro de las 12 horas siguientes a la hora habitual de ingestión, continuando con el siguiente en el horario habitual. Si pasan más de 12 horas, no está garantizada la seguridad anticonceptiva. Los siguientes comprimidos deben ser tomados a la hora habitual y debe utilizarse un método anticonceptivo adicional durante el resto del ciclo. En este caso, se deberá descartar la existencia de embarazo antes de reanudar el tratamiento.

Si usted olvida tomar dos o más comprimidos consecutivos de color naranja claro del blíster

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En caso de omisión de 2 comprimidos o más se recomienda descartar los comprimidos restantes del envase y utilizar durante los siete días siguientes algún método contraceptivo no hormonal, comenzando con un nuevo envase al día octavo, teniendo presente que la eficacia anticonceptiva se logra luego del séptimo día de tratamiento.

Si usted olvida tomar cualquiera de los 7 comprimidos de color blanco

Deseche el/los comprimidos que no se tomó.

Siga tomando los otros comprimidos hasta completar el tratamiento.

No es necesario utilizar un método anticonceptivo alternativo.

Malestares gastrointestinales

Si tiene vómitos o diarrea severa dentro de las 3 —4 horas después de la administración del comprimido, la absorción del comprimido puede ser incompleta. En este caso un comprimido debe tomarse lo antes posible.

4.3. Contraindicaciones

Está contraindicado el uso de anticonceptivos orales en la presencia de las siguientes condiciones:

Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

- Tromboembolismo venoso: TEV existente (incluso con tratamiento anticoagulante) o antecedentes de TEV (por ejemplo, trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa, como la resistencia a la proteína C (incluido el factor V Leiden), la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C o la de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
- Alto riesgo de tromboembolismo venoso debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4)

Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

- Tromboembolismo arterial: TEA existente, antecedentes de TEA (por ejemplo, infarto de miocardio) o enfermedad en fase prodrómica (por ejemplo, angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: accidente cerebrovascular existente, accidente cerebrovascular o enfermedad prodrómica (por ejemplo, ataque isquémico transitorio [AIT]) en la historia.
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, como la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico)
- Migraña con antecedentes de síntomas neurológicos focales

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Alto riesgo de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con daño vascular
- Hipertensión severa
- Dislipoproteinemia severa
- Fumar (véase el apartado 4.4).
- Pancreatitis existente o previa si está asociada a una hipertrigliceridemia grave.
- Enfermedad hepática existente o previa hasta que los valores de la función hepática vuelvan a ser normales (incluyendo el síndrome de Dubin-Johnson y Rotor).
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos.
- Enfermedades malignas conocidas o sospechadas de los órganos reproductores (por ejemplo, la mama o el endometrio).
- Sangrado vaginal no resuelto.
- Amenorrea no resuelta.
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los otros ingredientes enumerados en la sección 6.1.

TINELLE 3 está contraindicado para su uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir o medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias especiales y precauciones en el uso

Advertencias

Se deberá discutir con la paciente si resulta idóneo usar TINELLE 3 si se presenta alguna de las siguientes condiciones o factores de riesgo enlistadas a continuación.

Si alguna de estas condiciones o factores de riesgo empeoran o aparecen por primera vez, se aconseja a la paciente que consulte con su médico para que se decida si será necesario suspender el uso de TINELLE 3.

Si se sospecha o se confirma la presencia de TEV o TEA, se retirará el anticonceptivo hormonal combinado (AHC). Si se ha iniciado la terapia anticoagulante, la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas) requiere el cambio a un método anticonceptivo alternativo adecuado.

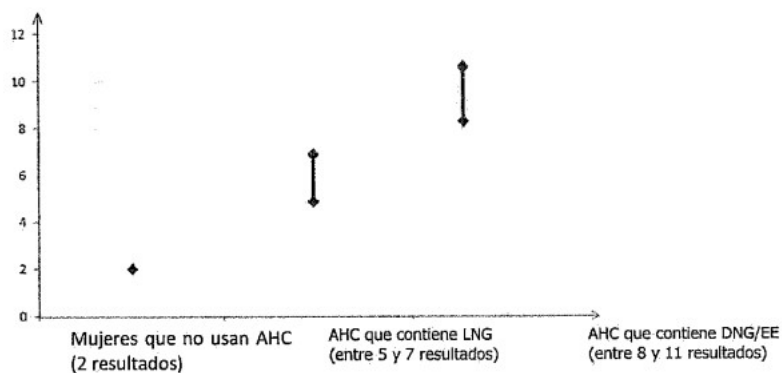
- Enfermedades circulatorias
- Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
- El uso de cualquier (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) si se compara con el no uso de este medicamento. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretindrona están asociados con un riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos, tales como TINELLE 3, pueden presentar un riesgo de hasta 1,6 veces. La decisión de usar un medicamento que no se encuentre entre los de menor riesgo de TEV deberá tomarse solamente después de haber conversado con la mujer, quien deberá haber comprendido claramente lo siguiente:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- el riesgo de desarrollo de TEV, si usa TINELLE 3,
 - cómo sus factores de riesgo individuales influyen en este riesgo,
 - y que el riesgo de TEV es más alto en el primer año de uso. También hay indicios de que el riesgo se incrementa si se reanuda el uso de AHC después de haberse presentado una interrupción de 4 o más semanas.
- Aproximadamente 2 de cada 10.000 mujeres que no usan AHC y no están embarazadas, sufren de TEV en el transcurso de un año. Sin embargo, dependiendo de cada mujer, el riesgo podrá ser significativamente mayor dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (véase la parte inferior).
 - Estudios epidemiológicos con mujeres que tomaban anticonceptivos orales combinados en dosis bajas (<50 microgramos de etinilestradiol), mostraron que entre 6 y 12 de cada 10,000 mujeres padecían de TEV durante el transcurso de un año.
 - Se estima que, en el transcurso de un año, alrededor de 6¹ de cada 10.000 mujeres que usan una dosis baja de levonorgestrel que contiene AHC sufren de TEV.
 - Se estima que², en el transcurso de un año, entre 8 y 11 de cada 10.000 mujeres que usan un dienogest y etinilestradiol que contiene AHC sufren de TEV.
 - El número de TEV anual es inferior al número esperado durante el embarazo o después del parto.
 - El TEV es fatal en el 1-2 % de los casos.

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



Muy rara vez las usuarias de AHC han reportado una trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, en venas y arterias del hígado, mesenterio, riñón o retina.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en los usuarios de AHC puede aumentar significativamente si la usuaria tiene factores de riesgo adicionales, especialmente si están presentes múltiples factores de riesgo (ver tabla).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El uso de TINELLE 3 resultará perjudicial, si una mujer presenta varios factores de riesgo al mismo tiempo que puedan exponerla a un alto riesgo total de trombosis venosa (véase sección 4.3). Si una mujer presenta más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo exceda el riesgo de la suma de los factores individuales. En este caso deberá considerarse el riesgo total de TEV. Si la relación beneficio / riesgo se considera desfavorable, no deberá prescribirse un AHC (véase sección 4.3).

¹Rango medio del lapso entre 5 y 7 por cada 10.000 años de la mujer, en base a un riesgo relativo de AHC que contiene levonorgestrel frente al no uso de aproximadamente 2.3 a 3.6

²Los datos de un meta-análisis estiman que el riesgo de TEV incrementa ligeramente para los usuarios de Dienogest + etinilestradiol en comparación con las usuarias de AHC que contiene levonorgestrel (relación de riesgo [Hazard ratio] de 1.57 con un riesgo en el rango de 1.07 a 2.30.)

Tabla: factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Nota
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumentará significativamente con el aumento del IMC. Es especialmente importante si están presentes otros factores de riesgo.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de pierna o cadera, cirugía neuroquirúrgica o trauma severo Nota: La inmovilización temporal que incluye un viaje en avión por más de 4 horas también puede ser un factor de riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente en mujeres que presentan otros factores de riesgo.	En estos casos, es recomendable interrumpir uso del parche/comprimido/anillo (al menos cuatro semanas antes de una cirugía planificada) y reanudarlo hasta dos semanas después de la movilización completa. Deberá usar un método anticonceptivo diferente para evitar embarazos no deseados. Deberá considerarse una terapia antitrombótica debe considerarse si no se suspendió por adelantado el uso de Etinilestradiol 0.03 m /Dienogest 2 mg.
Antecedentes familiares (cualquier tipo de tromboembolismo venoso en un hermano/a o padre / madre, especialmente a una edad relativamente temprana, por ejemplo, antes de los 50 años).	Si se tiene la sospecha de que existe una predisposición genética, la mujer deberá ser remitida a un especialista para que se le consulte sobre el uso de AHC antes de tomar una decisión.
Otras enfermedades asociadas con TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Edad avanzada	Especialmente en personas mayores de 35 años
---------------	--

No hay consenso sobre el papel potencial de las várices y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Debe considerarse que el riesgo de tromboembolismo aumenta durante el embarazo y especialmente durante el período de 6 semanas después del parto (para más información, véase el punto 4.6. "Embarazo y Lactancia").

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

Tras la aparición de los síntomas, se aconseja a las usuarias que busquen atención médica inmediata y que informen a los profesionales de la salud que están usando un AHC.

La trombosis venosa profunda (TVP) puede manifestarse a través de los siguientes síntomas:

- Hinchazón unilateral de la pierna y pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- Dolor o sensibilidad en la pierna que puede notarse solo si está parado o caminando;
- Calentamiento de la pierna afectada; piel roja o sin color en la pierna.

La embolia pulmonar (EP) puede manifestarse a través de los siguientes síntomas:

- Aparición súbita e inexplicable de falta de aliento o respiración acelerada;
- Tos súbita, posiblemente asociada con una hemoptisis;
- Dolor punzante en el pecho;
- Somnolencia o mareos extremos;
- Ritmo cardíaco rápido o irregular.

Algunos de estos síntomas (por ejemplo, "falta de aliento", "tos") no son específicos y pueden ser mal interpretados como eventos más comunes y menos graves (por ejemplo, infecciones respiratorias).

Otros signos de oclusión vascular pueden ser dolor repentino, hinchazón y una ligera decoloración azul en una extremidad.

Si la oclusión vascular se produce en un ojo, los síntomas de una visión borrosa indolora podrán extenderse hasta presentarse la pérdida de visión. En algunos casos, esto se manifiesta de forma repentina.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de AHC con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o derrame cerebral (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular). Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo de TEA

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o derrame cerebral en mujeres que usan AHC aumentará en mujeres que presentan factores de riesgo (véase tabla).

Etinilestradiol 0.03 mg/Dienogest 2 mg está contraindicado en mujeres que tienen uno o más factores de riesgo graves de TEA que las exponen a un alto riesgo de trombosis arterial (véase sección 4.3). Si una mujer presenta más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo exceda el riesgo de la suma de los factores individuales. Si la relación beneficio / riesgo se considera desfavorable, no deberá prescribirse un AHC (véase sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Nota
Edad avanzada	Especialmente, personas mayores a 35 años
Si fuma	Se aconseja a las mujeres no fumar si desea usar un AHC. Se aconseja a las mujeres mayores de 35 años que continúan fumando que utilicen otro método anticonceptivo.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumentará significativamente con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares (tromboembolismo arterial en un hermano/a o padre / madre, especialmente a una edad relativamente temprana, es decir, antes de los 50 años.	Si se sospecha que existe una predisposición genética, la mujer deberá ser remitida a un especialista para que se le haga la consulta antes de tomar una decisión sobre el uso de un AHC.
Migraña	El aumento en la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de un AHC (que puede ir precedido por un evento cerebrovascular) puede ser una razón para ordenarse la interrupción inmediata.
Otras enfermedades que asociadas con eventos vasculares no deseados.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipidemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

Si se presentan síntomas, es aconsejable que las mujeres busquen ayuda médica inmediata e informen al personal médico que se encuentran tomando un AHC.

Un ataque cerebrovascular puede presentar los siguientes síntomas:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Entumecimiento o debilidad repentina en la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- Dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o problemas de coordinación;
- Confusión repentina, dificultad para hablar o entender;
- Alteraciones visuales repentinas en uno o ambos ojos;
- Dolor de cabeza repentino y severo o persistente de causa desconocida; Pérdida del conocimiento o desmayos con o sin convulsiones.
- Los síntomas transitorios indican un ataque isquémico transitorio (AIT),
- Un infarto de miocardio (IM) puede manifestarse a través de los siguientes síntomas:
- Dolor, incomodidad, presión, pesadez, opresión o llenura en el pecho, brazo o debajo del
- Dolores en la espalda, mandíbula, el cuello, brazo, estómago;
- Sensación de saciedad, indigestión, o asfixia;
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareos; Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- Latidos cardíacos rápidos o irregulares.

Razones para suspender de inmediato el uso de TINELLE 3 (adicionalmente a las contraindicaciones enumeradas en la sección 4.3):

- Embarazo o sospecha de embarazo
- Primeros signos de flebitis o signos de una posible trombosis (incluyendo trombosis retiniana), embolia o infarto de miocardio (véase la sección 4.4 "Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)").
- Aumento de los valores de presión arterial permanentemente elevados por encima de los 140/90 mmHg. Se podrá volver a considerar la ingesta del anticonceptivo oral combinado tan pronto los valores de presión arterial hayan vuelto a la normalidad con el tratamiento antihipertensivo.
- Intervención quirúrgica programada (por lo menos 4 semanas antes) y/o inmovilización prolongada (por ejemplo, después de accidentes). Deberá reanudarse el uso del comprimido al menos 2 semanas después de darse la movilización completa.
- Nueva aparición o empeoramiento de migraña.
- Si los dolores de cabeza son inusualmente frecuentes, persistentes o severos, o si se producen síntomas neurológicos focales repentinamente (posibles primeros signos de un accidente cerebrovascular).
- Dolor abdominal superior intenso, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intra-abdominal (posibles signos de un tumor hepático, véase sección 4.4 "Enfermedades tumorales").
- Aparición de ictericia, hepatitis, prurito generalizado, colestasis y valores notorios de la función hepática. Si la función hepática se ve afectada, las hormonas esteroides se metabolizarán en menor medida.
- Descompensación aguda de diabetes mellitus.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Nueva aparición o recurrencia de porfiria.

Enfermedad/factores de riesgo que requieren una supervisión médica especial:

- Enfermedades cardiacas o renales, dado que el principio activo del etinilestradiol puede causar retención de líquidos.
- Flebitis superficial, tendencia marcada de venas varicosas, trastornos circulatorios periféricos, ya que estos pueden estar asociados con la aparición de trombosis.
- Aumento de la presión arterial (por encima de 140/90 mmHg).
- Dislipidemia. En mujeres con dislipidemia, el etinilestradiol, el contenido de estrógeno de Etinilestradiol 0.03 mg/Dienogest 2 mg, puede provocar un incremento severo de los triglicéridos plasmáticos y, posteriormente, pancreatitis y otras complicaciones (véase también la sección 4.3).
- Anemia falciforme.
- Antecedente de enfermedades hepáticas.
- Enfermedad de la vesícula.
- Migraña.
- Depresión. Deberá aclararse si la depresión está vinculada al uso de Etinilestradiol 0.03 mg/Dienogest 2 mg. Opcionalmente, use otros métodos anticonceptivos no hormonales. Reducción de la tolerancia a la glucosa / diabetes mellitus. Debido a que los AHC pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, la dosis requerida de insulina u otros medicamentos antidiabéticos puede cambiar.
- Fumar (véase sección 4.3).
- Epilepsia. Si se incrementan las convulsiones epilépticas por Etinilestradiol 0.03 mg/Dienogest 2 mg se deberá considerar recurrir a otros métodos anticonceptivos.
- Corea de Sydenham.
- Enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).
- Síndrome urémico hemolítico.
- Mioma uterino.
- Otosclerosis.
- Inmovilización prolongada (véase también la sección 4.4 "Factores de riesgo de T EV").
- Obesidad.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Mujeres mayores de 40 años.

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos secundarios comunes de los anticonceptivos hormonales (véase el punto 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido comúnmente para un comportamiento suicida y el suicidio. Se debe aconsejar a las mujeres ponerse en contacto con su médico en caso se presenten cambios de humor y síntomas depresivos, incluso si éstos se producen poco después de haberse iniciado el tratamiento.

Enfermedades tumorales

Mama

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos mostró un ligero aumento en el riesgo relativo de cáncer de mama ($RR = 1.24$) en mujeres que se encuentran usando anticonceptivos orales combinados. Este riesgo mayor se vuelve subyacente dentro de los 10 años después de haber suspendido el anticonceptivo oral combinado y también está relacionado con la edad. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el número de casos de cáncer de mama adicionales en las usuarias de anticonceptivos orales combinados o en aquellas que han tomado previamente anticonceptivos orales combinados es bajo en comparación con el riesgo general de desarrollar cáncer de mama.

Cérvix

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH) es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino. Sin embargo, todavía no está claro en qué medida este resultado se ve influenciado por otros factores (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de anticonceptivos mecánicos) (véase también la sección 4.4, "Examen médico / consultas").

Hígado

Raramente se ha reportado en las usuarias de AHC casos de tumores hepáticos benignos. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales potencialmente mortales.

Según el diagnóstico diferencial se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático, si las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados experimentan dolor severo en el abdomen superior, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Los estudios han demostrado un mayor riesgo a desarrollar carcinoma hepatocelular por usar de forma prolongada el AHC Sin embargo, este tumor es extremadamente raro.

Otras enfermedades

Hipertensión

Se informó un aumento de la presión arterial por el uso prolongado de AHC, particularmente en mujeres mayores. Los estudios han demostrado que la incidencia de hipertensión aumenta con el contenido de progestina. Se debe aconsejar a las mujeres con antecedentes conocidos de enfermedades relacionadas con hipertensión o ciertas enfermedades renales que usen otros métodos anticonceptivos (véase secciones 4.3, 4.4 "Factores de riesgo de TEA").

Cloasma

Especialmente las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico pueden desarrollar, en algunas ocasiones, cloasma. Por lo tanto, en caso de tener tendencia al cloasma se deberá evitar la luz solar y la radiación ultravioleta al usar anticonceptivos orales combinados.

Angioedema hereditario

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos suministrados de manera exógena pueden desencadenar o agravar los síntomas del angioedema.

Sangrado irregular

Particularmente se observó un sangrado por disrupción o manchado en usuarias de AHC durante los primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, solamente resultará sensato realizar una evaluación de estos sangrados intermenstruales después de un período de tratamiento de aproximadamente tres meses. El tipo y la dosis de progestina pueden ser importantes en este contexto. En caso de sangrados irregulares persistentes o recurrentes tras ciclos previamente regulares, se debe tener en cuenta las causas no hormonales y, como con cualquier sangrado vaginal inusual, se debe tomar las medidas diagnósticas apropiadas para descartar la malignidad y el embarazo. Si se descartan ambos casos, podrá continuarse el uso de Dienogest + etinilestradiol o cambiarse a un anticonceptivo hormonal diferente. El sangrado intermenstrual puede indicar una eficacia anticonceptiva reducida (véase puntos 4.2 y 4.5).

En el caso de algunas usuarias es posible que no se produzca sangrado de abstinencia al estar tomando los comprimidos sin principio activo. Si no se ha tomado Dienogest + etinilestradiol de acuerdo con las instrucciones descritas en el punto 4.2 antes del primer sangrado de abstinencia o si el sangrado de abstinencia no se presenta en dos ciclos consecutivos, se deberá descartar un embarazo antes de continuar con el uso del medicamento.

Después interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales puede tardar algún tiempo hasta que nuevamente se reanude el ciclo menstrual normal.

Reducción de la eficacia

La eficacia anticonceptiva de TINELLE 3 puede verse afectada,

- Si olvida de tomar el comprimido (véase la sección 4.2 "Procedimiento en caso de no tomar medicamento").
- en caso de vómitos o diarrea (véase la sección 4.2 "Comportamiento durante vómitos o diarrea").
- si toma otros medicamentos al mismo tiempo (véase la sección 4.5).

Si se combinan anticonceptivos orales y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) simultáneamente, se recomienda recurrir adicionalmente a un método anticonceptivo no hormonal (ver sección 4.5).

Examen médico / consultas

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Dienogest + etinilestradiol, se debe realizar una anamnesis completa (que incluye la anamnesis familiar) y descartarse la presencia de un embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar un examen físico basado en las contraindicaciones (véase punto 4.3), así como en las advertencias (véase la sección 4.4). Es importante informar a la mujer sobre las trombosis arteriales y venosas, incluyendo el riesgo de Dienogest + etinilestradiol en

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de trombosis.

Asimismo, la usuaria deberá leer detenidamente el inserto y seguir los consejos dados. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deberán corresponder con las directrices de examen actuales y adaptarse a cada mujer.

Se deberá informar a las usuarias que los anticonceptivos hormonales no son un medio de protección contra la infección por VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar TINELLE 3.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: Se debe verificar la información previa sobre medicamentos concurrentes para detectar posibles interacciones.

Efecto de otros medicamentos sobre Dienogest + Etinilestradiol

Puede haber interacciones con medicamentos que inducen enzimas microsómicas. Esto puede resultar en un aumento de la eliminación de las hormonas sexuales y dar lugar a sangrado por disrupción y fracaso de anticonceptivos.

Procedimiento

Después de unos pocos días de tratamiento se podrá observar una inducción enzimática. El máximo efecto de la inducción enzimática suele observarse en cuestión de semanas. El efecto inductor de enzimas puede persistir incluso hasta 4 semanas después de haberse finalizado el tratamiento.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres que reciben tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deberán usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AHC. El método de barrera deberá usarse durante todo el período de uso concomitante de medicamentos y hasta 28 días después de haberse interrumpido el tratamiento.

Si es necesario tomar alguno de estos medicamentos, incluso si se usa un blíster de AHC, comience a tomarlo directamente del siguiente blíster de AHC sin el intervalo habitual sin ingestión.

Tratamiento a largo plazo

En el caso de mujeres que reciben tratamiento prolongado con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método anticonceptivo fiable y no hormonal.

Sustancias que aumentan la eliminación de AHC (disminución de la eficacia de AHC por inducción enzimática), por ejemplo: barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

y los medicamentos ritonavir, nevirapina y efavirenz usados para tratar infección por VIH y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contienen hierbas Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Los principios activos que aumentan la movilidad gastrointestinal, como la metoclopramida, podrán disminuir la concentración sérica de Dienogest + Etinilestradiol.

Sustancias con diferentes efectos en el aclaramiento de AHC, por ejemplo:

Muchos inhibidores de proteasa del VIH / VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestinas si se usan de manera simultánea con AHC. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Por lo tanto, es necesario que se revise la información técnica de los medicamentos para el VIH / VHC prescritos simultáneamente para detectar de esta forma posibles interacciones y recomendaciones relacionadas. En caso de duda, la mujer deberá recurrir a un método anticonceptivo de barrera adicional durante el tratamiento con inhibidores de proteasa o inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa.

Los siguientes fármacos pueden aumentar la concentración sérica de los esteroides sexuales contenidos en Dienogest + Etinilestradiol.

- Agentes que inhiben la sulfatación de etinilestradiol en la pared gastrointestinal, como el ácido ascórbico o paracetamol.
- Atorvastatina (incrementa el AUC de etinilestradiol en un 20 %).
- Agentes que inhiben las enzimas hepáticas microsómicas, como agentes antifúngicos de imidazol (por ejemplo, fluconazol), indinavir y troleandomicina.

Los esteroides sexuales contenidos en Dienogest + Etinilestradiol pueden afectar el metabolismo de otros principios activos

- La inhibición de las enzimas microsomaes del hígado que provocan un aumento de las concentraciones séricas de fármacos como el diazepam (y algunas otras benzodiazepinas), ciclosporina, teofilina y glucocorticoides.
- A través de la inducción de la glucuronidación hepática que da como resultado la disminución de las concentraciones séricas, por ejemplo, clofibrato, paracetamol, morfina, lorazepam (y algunas otras benzodiazepinas) y lamotrigina.

Estudios *in vitro* demostraron que el dienogest no inhibe las enzimas P450 de citocromo en concentraciones relevantes y, por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas.

La necesidad de insulina o de antidiabéticos orales puede verse alterada debido a una influencia en la tolerancia a la glucosa.

Interacciones farmacodinámicas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Durante los ensayos clínicos en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) tratados con medicamentos que contenían ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de las transaminasas (ALT) hasta más de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban anticonceptivos hormonales combinados (AHC) que contenían etinilestradiol. Además, también se observaron elevaciones de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol como CHD y tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.3).

Por lo tanto, las usuarias de Dienogest + Etinilestradiol deberán cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, anticonceptivos que contienen solo progestina o métodos no hormonales) antes de comenzar el tratamiento con esta combinación de fármacos. Podrán volver a usar nuevamente Dienogest + Etinilestradiol después de dos semanas de haber interrumpido el tratamiento con esta combinación de fármacos.

Interacción con pruebas de laboratorio

El uso de anticonceptivos orales combinados puede alterar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos para determinar la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, además de los niveles plasmáticos de proteínas (de transporte), como la globulina fijadora de corticoides, las fracciones de lípidos / lipoproteínas y los parámetros del metabolismo de carbohidratos, la coagulación y la fibrinólisis. La naturaleza y extensión dependerán parcialmente de la dosis de hormonas suministradas.

4.6. Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

TINELLE 3 está contraindicado para el uso durante el embarazo.

Deberá descartarse la presencia de un embarazo antes de comenzar a usar este medicamento. Si el embarazo se produce durante su uso deberá suspenderse de inmediato.

Estudios epidemiológicos no encontraron un mayor riesgo de anomalías congénitas en los niños cuyas madres habían tomado anticonceptivos orales antes del embarazo y los estudios epidemiológicos más recientes no mostraron ningún efecto teratogénico si se toma de forma inadvertida en las primeras etapas del embarazo. No se han realizado estudios con TINELLE 3.

Los datos disponibles sobre el uso de Dienogest + Etinilestradiol durante el embarazo son demasiado limitados para permitir sacar conclusiones sobre los efectos negativos de Dienogest + Etinilestradiol durante el embarazo y sobre la salud del feto o del recién nacido. Hasta el momento, no hay datos epidemiológicos relevantes.

Estudios en animales han mostrado efectos indeseables durante el embarazo y la lactancia (véase punto 5,3). Basándose en estos resultados experimentales en animales, no puede excluirse el hecho de que se presenten efectos indeseables causados por los efectos hormonales del fármaco. Sin

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

embargo, la experiencia general con los AOC durante el embarazo no mostró evidencia de efectos adversos en humanos.

Se debe considerar el aumento del riesgo de T EV postnatal antes de la nueva aplicación después de un período de aplicación (ver secciones 4.2 y 4.4).

Lactancia

TINELLE 3 no debe usarse durante la lactancia, ya que la producción de leche puede reducirse y pequeñas cantidades de principios activos pueden pasar a la leche materna. Si es posible, se deberá usar métodos anticonceptivos no hormonales hasta que se haya concluido por completo el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

No se han observado efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas.

4.8. Efectos adversos

Para las reacciones adversas graves para la usuaria, véase la sección 4.4.

Descripción de las reacciones adversas seleccionados

Se ha demostrado que las usuarias de AHC tienen un mayor riesgo de padecer trombosis arterial y venosa.

Los eventos tromboembólicos, incluyendo infarto de miocardio, derrame cerebral, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, se encuentran detallados y se discuten en la sección 4.4.

La frecuencia de las reacciones adversas asociados con el uso de Dienogest + Etinilestradiol para la anticoncepción oral y el tratamiento de acné moderado en los ensayos clínicos (N = 4942) se encuentran resumidos en la siguiente tabla.

Los datos de frecuencia de las posibles reacciones adversas se basan en las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$),

Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$, $< 1/100$),

Raras ($\geq 1 / 10.000$, $< 1/ 1.000$),

Muy raras ($< 1 / 10.000$)

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se informan según la gravedad decreciente. Véase tabla a continuación:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Sistema de clasificación por órganos (MedDRA V.12.0)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Infecciones e Infestaciones		Vaginitis/vulvovaginitis, candidiasis o infecciones fúngicas vulvovaginales	Salpingooforitis, infecciones del tracto urinario, cistitis, mastitis, cervicitis, infecciones fúngicas llamadas candidiasis, herpes labial, gripe, bronquitis, sinusitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones víricas	
Neoplasias benignas y malignas y no especificadas (incl. quistes pólipos)			Mioma uterino, lipoma mamario	
Trastornos de sangre y del sistema linfático			Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Virilización	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos		Trastorno depresivo	depresión, trastornos mentales,	Cambios de humor, disminución

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

			insomnio, trastornos del sueño, agresividad	n de la libido, aumento del libido
Trastornos del sistema nervioso	Dolores de cabeza	Migraña, mareo	Accidente cerebrovascular isquémico y trastornos cerebrovasculares , distonía	
Trastornos oculares			sequedad ocular, irritación ocular, oscilopsia, deterioro de la visión	Intolerancia a los lentes de contacto
Trastornos del oído y del laberinto			pérdida repentina de la audición, tinnitus, Vértigo, hipoacusia	
Trastornos cardiacos			Enfermedades cardiovasculares, taquicardia ¹	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión	Tromboflebitis, TEV o EA / trombosis embolia pulmonar, hipertensión diastólica, hipotensión ortostática, rubefacción, venas varicosas, trastornos venosos, dolor en las venas	
Trastornos respiratorios, torácicos y			Asma, hiperventilación	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mediastínicos				
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ² , náuseas; vómitos, diarrea	Gastritis, enteritis, dispepsia	
Trastornos de la piel y del ejido subcutáneo		Acné, alopecia, eritema ³ , prurito ⁴	Dermatitis alérgica, dermatitis atópica / neurodermatitis, eczema, psoriasis, hiperhidrosis, cloasma, decoloración de la piel/ hiperpigmentación, seborrea, caspa, hirsutismo, lesiones cutáneas, reacciones de la piel, celulitis, nevus en la piel	Urticaria, eritema nodoso, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor de espalda, dolor musculoesqueléticos, mialgia, dolor en las extremidades	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario ⁵	Sangrado menstrual irregular ⁵ , metrorragia ⁷ , aumento del tamaño de las mamas ⁸ , edema mamario, dismenorrea, sangrado vaginal, quistes ováricos, dolor pélvico	Displasia cervical, quistes de los anexos uterinos, dolor de anexos uterinos, quiste mamario, enfermedad fibroquística de las mamas, dispareunia, galactorrea, trastornos de la menstruación	Secreción de glándula mamaria

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio ⁹	Dolor torácico, edema periférico, síntomas parecidos a la gripe, inflamación, fiebre, irritabilidad	retención de líquidos
Exploraciones complementarias		Variaciones en el peso corporal ¹⁰	Aumento de los triglicéridos en sangre, hipercolesterolemia	
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Manifestación de polimastia asintomática	

1 Incluye aumento de la frecuencia cardiaca

2 Incluye dolor en el abdomen superior e inferior, malestar abdominal, hinchazón

3 Incluye erupción macular

4 Incluye prurito generalizado

5 Incluye molestias mamarias y sensibilidad en los senos

6 Incluye menorragia, hipomenorrea, oligomenorrea y amenorrea

7 Consta de hemorragia vaginal y metrorragia

8 Incluye inflamación mamaria I hinchazón

9 Incluye astenia y malestar

10 Incluidos aumento y disminución del peso corporal, así como variaciones de peso.

Para describir un efecto secundario específico, se enumeran las expresiones MedDRA más apropiadas (versión 12.0). Los sinónimos o afecciones / enfermedades relacionadas no se enumeran, pero deben considerarse. Se han notificado las siguientes reacciones adversas graves en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados (AOC) y se analizan en la sección 4.4:

- Tromboembolismo venoso
- Tromboembolismo arterial

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Accidentes cerebrovasculares
- Hipertensión
- Hipertrigliceridemia
- Cambios en la tolerancia a la glucosa con efecto sobre la resistencia periférica a la insulina
- Tumores hepáticos (benignos y malignos)
- Insuficiencia hepática
- Cloasma
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos suministrados de manera exógena pueden desencadenar o agravar los síntomas de angioedema.
- Aparición o empeoramiento de afecciones para las cuales no se garantiza un vínculo con el uso de AOC: ictericia y/o prurito asociado con colestasis; formación de cálculos biliares; Porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea Sydenham, herpes gestacional, hipoacusia relacionada con la otosclerosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, carcinoma cervical

La frecuencia de diagnóstico de cáncer de mama se incrementa en las mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama rara vez ocurre en mujeres menores de 40 años, el número de enfermedades adicionales es bajo en comparación con el riesgo general. No se tiene conocimiento de una relación casual sobre el uso de AOC. Para obtener más información, véase las secciones 4.3. y 4.4.

Interacciones con otros medicamentos

Debido a las interacciones del AHC con otros medicamentos (fármacos inductores de enzimas) se puede presentar un sangrado por disrupción y un fallo anticonceptivo (véase la sección 4.5).

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Notificar las reacciones adversas después de haberse insertado el medicamento al mercado resulta ser de gran importancia ya que esto permite una monitorización continua de la relación riesgo-beneficio del medicamento.

Los profesionales de la salud deberán informar cualquier caso sospechoso de reacciones adversas a través del Sistema lo autoridad local de Farmacovigilancia.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis con anticonceptivos orales combinados en adultos y niños pueden incluir: náuseas, vómitos, sensibilidad en los senos, somnolencia, dolor abdominal, fatiga; en las mujeres y las niñas se puede producir sangrado vaginal. No existe un antídoto específico. El tratamiento es sintomático.

5. Propiedades farmacológicas

5.1. Propiedades farmacodinámicas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Grupo Farmacodinámico: Gestágenos y estrógenos en combinación fija. Código ATC: G03FA15

TINELLE 3 es un AOC con efecto anti-androgénico; su componente estrogénico es etinilestradiol y su componente gestagénico es dienogest.

El efecto anticonceptivo de Tinele está basado en varios factores. El mecanismo de acción primario es la inhibición de la ovulación, pero alteraciones del mucus cervical puede también contribuir a la eficacia del producto.

Con base en un estudio de supervivencia a gran escala, el índice Pearl no ajustado es 0.14 mientras que el valor ajustado es 0.09.

El efecto antiandrogénico de la combinación de etinilestradiol y dienogest está basado entre otros en la reducción de los niveles séricos de andrógeno. Basado en un estudio multicéntrico con la combinación etinilestradiol/dienogest los síntomas del acné leve a moderado mejoraron, e influenció favorablemente los síntomas de la seborrea.

Dienogest es un derivado de nortestosterona. In vitro se une a los receptores de progesterona con una afinidad 10 — 30 veces más baja comparado con otros gestágenos sintéticos. In vivo, dienogest no tiene tampoco un efecto significativo androgénico, mineralcorticoide, o glucocorticoide. Dienogest inhibe la ovulación a una dosis propia diaria de 1 mg.

Agentes AOC de dosis más altas (conteniendo 50 mcg de EE) ofrecen una protección sustancial contra el riesgo de desarrollo de otros cánceres (por ej. ovárico y endometrial). No se conoce si combinaciones de AOC de dosis más bajas tienen también esta ventaja.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol administrado oralmente es rápida y completamente absorbido. Después de la ingestión de TINELLE 3 los niveles séricos máximos de fármaco de alrededor de 67 pg/ml son alcanzados a las 1,5 — 4 horas. Después de la absorción y de un "efecto de primer paso" etinilestradiol es metabolizado en una gran extensión, de este modo la biodisponibilidad promedio oral es de alrededor del 44%.

Distribución

Etinilestradiol es altamente, pero no específicamente ligado a la albúmina sérica (aproximadamente 98%) y eleva los niveles séricos de la globulina ligadora de hormonas sexuales. Etinilestradiol tiene un volumen aparente de distribución de alrededor de 2,8 — 8,6 l/kg.

Metabolismo

Etinilestradiol es conjugado tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. Etinilestradiol se metaboliza vía hidroxilación aromática, sin embargo se producen un gran número

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de derivados hidroxilados y metilados, que están presentes en forma libre o como metabolitos glucoronido o sulfato. La tasa de depuración metabólica determinada fue de alrededor de 2,3 — 7 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases caracterizadas por vida media de 1 hora y 10 — 2() horas. No se excreta fármaco inalterado. Los metabolitos de etinilestradiol son excretados en una proporción de 4:6 con una vida media de alrededor de un día.

Estado de equilibrio

El estado de equilibrio se alcanza en la segunda mitad del período de tratamiento, cuando los niveles séricos son dos veces comparados con una dosis única.

Dienogest

Absorción

La administración oral de dienogest es rápida y casi completamente absorbida. Después de la ingestión de TINELLE 3 los niveles séricos máximos de droga de alrededor de 51 pg/ml son alcanzados a las 2,5 horas. En combinación con etinitestradiol la biodisponibilidad promedio es de alrededor de 96%.

Distribución

Dienogest se une a la albúmina sérica, pero no se une a globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), o a la globulina ligadora de corticoides (CBG). Un 10% de los niveles del fármaco están presentes sin unir, mientras que el 90% está unido a albúmina en forma inespecífica.

Dienogest tiene un volumen aparente de distribución de alrededor de 37 — 45 L.

Metabolismo

Dienogest es metabolizado principalmente vía hidroxilación, sin embargo la conjugación juega también un rol importante para producir metabolitos endocrinológicamente inactivos. Estos metabolitos son eliminados rápidamente del plasma, de este modo además el dienogest inalterado, no se detectan cantidades significativas de sus metabolitos en el plasma humano. Luego de una dosis única tiene un clearance total (Cl/F) de 3,6 L/hora.

Eliminación

Dienogest tiene una vida media de 8,5 — 10,8 horas. Sólo cantidades insignificantes de dienogest son excretadas vía los riñones en la forma inalterada. Luego de una dosis de 0,1 mg/kg, la proporción de excreción renal y fecal fue de 3:1. Luego de la administración oral el 86% de la dosis es eliminada dentro de 6 días, una gran proporción de ésta es excretada durante las primeras 24 horas, principalmente por la orina.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Estado de equilibrio

La farmacocinética de dienogest no está influenciada por los niveles séricos de las proteínas SHBG. Cuando se administra diariamente los niveles séricos de dienogest aumentan a uno y medio y el estado de equilibrio se alcanza luego de 4 días.

5.3. Datos de seguridad preclínica

El perfil de toxicidad del etinilestradiol ha sido reportado y es bien conocido.

Debido a las diferencias pronunciadas entre especies, los resultados de los experimentos con animales con estrógenos tienen solo un valor predictivo limitado para su uso en humanos.

En animales de experimentación, el etinilestradiol mostró un efecto embrionario en dosis relativamente bajas. Se observaron malformaciones del tracto urogenital y feminización de los fetos masculinos.

Estudios de toxicidad reproductiva con dienogest mostraron los efectos típicos de progestina, como el aumento de las pérdidas antes y después de la implantación, el embarazo prolongado y el aumento de la mortalidad neonatal en la descendencia. Después de altas dosis de dienogest al final del embarazo y durante la lactancia, la fertilidad de la descendencia se vio afectada.

Los datos preclínicos sobre toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad recogidos en estudios convencionales no muestran riesgos especiales para los seres humanos, a excepción de la información ya proporcionada en otras secciones de este resumen de las características del producto (ficha técnica), y generalmente se aplican a los anticonceptivos orales.

6. Particularidades farmacéuticas

6.1. Lista de excipientes

Cada comprimido recubierto Activo, color anaranjado claro contiene:

Etinilestradiol	0,03 mg
-----------------	---------

Dienogest	2,00 mg
-----------	---------

Excipientes (C.S.): lactosa monohidrato, polividona, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, colorante FD&C amarillo 6 lacado (C.I. 15985), colorante D & C amarillo 10 lacado (C.I. 47005), dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio, polisorbato 80, cera carnaúba, cera de abeja, barniz farmacéutico en etanol desnaturalizado.

Cada comprimido recubierto Placebo, color blanco contiene:

Excipientes (c.s.): lactosa spray dried monohidrato, celulosa microcristalina grado 101, talco, estearato de magnesio, povidona, cera carnauba, cera de abejas, barniz farmacéutico en etanol desnaturalizado.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Período de eficacia

2 años.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en un lugar fresco y seco.

6.5. Instrucciones para uso, manipulación y eliminación

Cualquier producto no utilizado o material de desecho deberá ser eliminado de acuerdo con la normativa local.