FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
18 ENE 2016
Nº Ref.: MT689083/15
Nº Registro: F-20105/13
Firma Profesional:

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto naranjo claro contiene:

Dienogest	2,00 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
Excipientes	c.s.

Excipientes: de acuerdo a la última fórmula aprobada.

Cada comprimido recubierto crema (placebo) contiene:

Excipientes	c.s.

Excipientes: de acuerdo a la última fórmula aprobada.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA Y/O TERAPEUTICA

Contraceptivo Oral Continuado (COC)

ACCIONES

Desde la menarquia hasta la menopausia, comúnmente las mujeres tienen 40 años de fertilidad, lo que lleva a que durante este período necesite de un método anticonceptivo seguro. La contracepción hormonal oral constituye uno de los métodos más seguros y utilizados mundialmente para evitar una gestación no deseada, dentro de los cuales, los contraceptivos orales (CO) son una de las formas más comunes entre los métodos anticonceptivos, aceptándose que su efectividad supera el 98% (siempre que su uso sea correcto y no falte la ingestión de ninguna de ellas).

Las contraceptivos orales están constituidas por Etinilestradiol (EE) (un derivado semisintético de estradiol) y por un derivado de testosterona (19 nortestosterona) o por un derivado de progesterona (17-OH progesterona o 19 norprogesterona). La administración de estrógenos y progestágenos puede interferir con la fertilidad de diversas maneras: Inhibición de la ovulación, cambios en la estructura endometrial, alteraciones en el moco y ambiente cervical con el consecuente impedimento en la entrada a los espermatozoides y evitando la implantación del óvulo fecundado. Para ejercer su acción, **TINELLE 3** actúan de manera sinérgica en el eje de las gonadatrofinas, de esta forma disminuyen la secreción de las Hormonas Folículo estimulante (FSH) y Luteinizante (LH) a través del un feedback negativo. El efecto predominante del estrógeno es inhibir la secreción hipofisiaria de FSH, mientras que la acción continua de progesterona puede producir la inhibición de la liberación de LH.

Los estrógenos son producidos normalmente en cantidades relativamente altas en los ovarios y en la placenta, y en cantidades relativamente bajas en la glándula adrenal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Alcanzan altos niveles en la mitad del ciclo menstrual y luego en la fase lútea, sus niveles son más bajos pero mantenidos por más tiempo. El estradiol es la principal la fuente de estrógenos en las mujeres en edad fértil y sus niveles séricos de van desde 0.18 a 1.1 nmol/L durante los diferentes estados del ciclo menstrual. Es metabolizado mediante oxidación y transformado a Estrona que es el principal estrógeno encontrado en la sangre el que luego es biotransformado a Estriol. Los efectos que producen el estradiol sobre el sistema genitourinario; son variados y van desde la preparación de la mucosa para la acción de la progesterona, aumento de la actividad mitótica del endometrio y miometrio, aumento del espesor del epitelio vaginal hasta la producción de moco cervical no apto para los espermios.

Dienogest (DNG), el cual contiene un único grupo 17α-ciano-metil, es un progestágeno que combina las propiedades de la progesterona y de los derivados de la 19 Nortestosterona. Presenta una moderada afinidad por los receptores de la progesterona, pero con acción progestacional y antiandrogénica significativa y solo una moderada actividad antigonadotrófica. La afinidad por los receptores progestágenos produce, de forma generalizada, la transformación secretora del endometrio. Su unión a los receptores de progesterona ubicados en el útero es 10% veces menor que la misma progesterona u otros progestágenos sintéticos, pero aparentemente presenta un efecto selectivo por el endometrio. El enlace a receptores de glucocorticoides y andrógenos es bajo y a los receptores de mineralocorticoides y estrógenos es insignificante. Otros estudios demostraron que Dienogest no se enlaza a globulinas que enlazan hormonas sexuales ni tampoco a las que ligan a corticoides.

En mujeres con hiperandrogenismo disminuye significativamente el volumen de las glándulas sebáceas y de los folículos pilosos; hirsutismo y seborrea también se ven mejoradas. Además muestra una significante actividad progestacional y también antiproliferativa distinto a otros progestágenos.

Otros efectos gonadotróficos son la reducción en la producción de andrógenos de las células de los ovarios y glándula adrenal. Un efecto antiandrogénico, es la estimulación a la liberación de la hormonas ligadoras de hormonas sexuales (SHBG) desde el hígado, con lo que se consigue una disminución de la testosterona libre y total circulantes en los tejidos periféricos.

Eficacia Terapéutica

Dienogest ha demostrado su capacidad de inhibir la fertilidad en modelos de experimentación animal, cuando se administra de forma post coital, al conseguir la inhibición de la fertilización del óvulo y la anidación uterina, y al acelerar el transporte tubárico con cambios morfológicos endometriales (Foster y Wilde, 1998).

Se realizó un estudio sobre 2291 mujeres en edad fértil (Moore y cols, 1995) en tratamiento con DNG (2mg/día) y EE (30 µg/ día) durante ciclos de 21 días de tratamiento,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

tras los cuales se obtuvo un Índice de Pearl [que equivale a la razón de fallo, entendido como embarazo, por 100 mujeres año dividido por el número de meses de exposición y multiplicado por 1200] de 0.2, es decir menor de 0.5, lo que indica una elevada efectividad contraceptiva. Diversos estudios de búsqueda de dosis indican que se requiere una dosis mínima de 1 mg/día para inhibir la ovulación durante los ciclos menstruales.

Para evaluar la eficacia en el control de ciclos menstruales, un estudio clínico multicéntrico, evaluó la ocurrencia de sangrados intermenstruales y amenorreas. El sangramiento intermenstrual se ve inicialmente incrementado entre un 3-5% de las mujeres; luego de 1 a 3 ciclos, decrece rápidamente a menos del 1%. La duración del período permanece inalterado en 28 días. La duración del sangramiento menstrual es acortada de 5 a 4 días aproximadamente luego de un tratamiento de 6 ciclos. La intensidad del sangramiento también es reducida. La frecuencia de dismenorrea es disminuida notablemente y por último, la amenorrea es reducida en alrededor de 3%.

Un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, no controlado fase III, realizado en Polonia y Republica Checa en mujeres en edad fértil (18-35 años) durante 12 ciclos, analizó la eficacia y seguridad de EE/DNG (0.03mg/2mg). Se encontró que EE/DNG proveía de una segura inhibición de la ovulación y permitía un buen control del ciclo, reducía la incidencia de sangramientos intermenstruales y la frecuencia de dismenorreas. Además por el efecto antiandrogénico de dienogest, no se presentaron manchas en la piel, pelo graso y acné, condiciones propias de los progestágenos con actividad androgénica. La tensión mamaria y el dolor de cabeza fueron las complicaciones más comunes y frecuentes que se presentaron en el tratamiento.

La combinación de DNG (2mg/día) y EE (30 µg/ día) incrementa los concentraciones séricas de SHBG, como también decrece los niveles de andrógenos séricos; testosterona total entre un 17 y un 40%, testosterona libre entre un 48 y un 54% y sulfato dehidroepiandrosterona en un 51%. EE/DNG no afecta las concentraciones séricas de 5α-dehidrotestosterona (DHT) (Oettel et al, 1998).

Un estudio doble ciego, a 20 pacientes con acné, los que fueron tratados con EE/DNG, mostró que presentaban un 87% de mejoría en un tratamiento de 6 ciclos. El área de las glándulas sebáceas disminuye significativamente entre un 14.4 % a 7.4 % en un período de 6 ciclos.

Goles et al. 2002; 2002a, estudiaron los efectos androgénicos relacionados a la terapia contraceptiva oral. En dos estudios clínicos multicéntricos analizaron la mejoría de las manchas de la piel y la grasa capilar, en uno de ellos, el 70% de las mujeres reportaron una disminución en la grasa capilar y un 81% de ellas mejoro los desordenes grasos de la piel, luego de 6 ciclos de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

El efecto antiandrogénico de DNG tiene un potencial beneficio sobre las alteraciones cutáneas ya que puede reducir la seborrea, el acné, hirsutismo y la pérdida de pelo relacionada con el incremento de andrógenos (Schneider, 2000).

Un estudio abierto, no controlado, multicéntrico fase III de 29 mujeres, muestra los cambios en el metabolismo de carbohidratos al finalizar un tratamiento de 3 ciclos. Se observó un suave pero significativo incremento en las concentraciones séricas de insulina y péptido-C pero las concentraciones séricas de glucosa y HbA1c, como la razón insulina/glucosa, no se vieron incrementadas significativamente.

Las diferencias entre placebo y EE 0.03mg/DNG 2mg en relación a su influencia en el sistema hemostático, fueron incluidas en un estudio randomizado, doble ciego, no controlado sobre 40 mujeres entre 19 y 35 a años de edad. La actividad del factor VII y de la proteína C fueron incrementadas en el grupo con CO por sobre el grupo placebo, en el cual sus actividades disminuyeron. La actividad fibrinolítica, mediada por los niveles de plasminógeno, también se incrementaron con respecto al placebo. Estos datos sugieren que los CO producen una estimulación en el sistema hemostático tanto para la activad pro coagulatoria como la fibrinolítica.

Estudios Comparativos

Con respecto a la eficacia terapéutica de EE/DNG en el tratamiento de pacientes con acné, (Moore et al. 1999b), demostraron que las dosis de etinilestradiol/dienogest son equipotentes a una combinación de etinilestradiol 35 µg/Ciproterona acetato 2 mg.

No se observó diferencias en el efecto sobre el metabolismo de carbohidratos entre la combinación de EE/DNG y los CO que contienen Levonorgestrel (LNG) (Boehme and Moore, 2001), dado que la leve hiperinsulimenia y resistencia a la insulina son similares a las mostradas por otros contraceptivos orales

El metabolismo del estradiol endógeno presenta especial interés en pacientes con riesgo de cáncer de mamas, dado que el incremento de unos de sus metabolitos, D-ring por sobre el A-ring, puede jugar un rol importante en el desarrollo de esta patología. Se estudió el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH; estradiol valerato con o sin dienogest) y de los métodos CO (EE 0.03 mg/DNG 2 mg y EE/acetato de noretisterona) para la producción de los metabolitos en una razón de D-ring/A-ring. Se observó que usando la combinación EE/DNG (0.03mg/2 mg) se reduce significativamente la razón de los metabolitos, por lo que esta combinación, no incrementaría el riesgo de cáncer de mamas, además puede ejercer un efecto beneficioso en el metabolismo del estradiol.

Kingler G et al., compararon los efectos de los CO en el sistema inmune de EE 0.03mg/DNG 2mg y EE 0.02mg/Desogestrel (DG) 0.15mg. Se encontró que EE/DNG incrementaba las macroglobulinas pero reducía los linfocitos CD4 luego de 10 días de

tratamiento. La actividad fagocitaría no fue afectada por ninguna de las dos combinaciones y ambas disminuyeron los niveles sérico de IgA, IgG y IgM.

Un estudio clínico doble ciego, controlado, randomizado bicéntrico (Wiegratz et al, 2002) analizó el efecto de los CO en el metabolismo de los lípidos. Se compararon EE/DNG (en dosis de 0.03mg/2mg y de 0.02mg/2mg); EE 0.01 mg/Estradiol Valerato (EV) 2mg/dienogest 2mg o EE 0.02 mg/levonorgestrel (LNG) 0.1mg. No se observaron claras diferencias entre los efectos que producían las formulaciones con DNG y las que contenían LNG. En las CO con dienogest se observó un incremento significativo en los niveles de triglicéridos y un incremento no significativo en los niveles de HDL. La lipoproteína (a) presento una importante reducción con EE 0.03mg/DNG y EE/LNG en comparación con los otros.

MECANISMO DE ACCION

Los estrógenos incluidos los administrados oralmente, difunden pasivamente a través de la membrana celular y se enlazan a los receptores de estrógenos presentes en el núcleo de las células. Estos receptores se encuentran en el tracto reproductor femenino, mamas, glándula pituitaria, hipotálamo, hueso, hígado y otros tejidos. Al unirse los estrógenos a sus receptores, éstos interactúan con secuencias de nucleótidos específicos presentes en genes target, y esta interacción aumenta, o disminuye en algunos casos, la transcripción de genes regulados por hormonas. El complejo estrógeno-receptor se enlaza a ADN y estabiliza un complejo multiproteínico que incluye la ARN-polimerasa y otras proteínas necesarias para la iniciación de la síntesis de ARN.
Los progestágenos son mediados por un receptor de progesterona (RP) intracelular localizado en el núcleo de la célula target, al unirse provoca un cambio conformacional, el cual es asociado con la transformación del RP a una forma activa que puede unirse en forma especifica a los elementos del DNA, la cual se acompaña de una dimerización. El RP dimerizado, comprende 2 tipos de receptores proteicos de progesterona, el PR-A y PR-B, los que se unen de forma especificas a secuencias de DNA, produciendo su efecto.
Los progestágenos disponibles actualmente, interactúan con los receptores de esteroides incluyendo el receptor androgénico, glucocorticoideo, mineralocorticoideo y estrogénico, de acuerdo a la selectividad de estas. Los derivados de la 19 Nortestosterona como el dienogest son denominados moléculas puras ya que se unen exclusivamente con el receptor de progesterona y no interfieren con otros receptores de esteroides.

La ingesta de derivados hormonal, como **TINELLE 3**, produce mediante un feedback negativo la inhibición de la liberación de hormona liberadora de gonadatrofinas (GnRH) a nivel de Hipotálamo, con lo que se inhibe la liberación de FSH en la hipófisis, al mismo tiempo se inhibe la liberación de LH, con esto se anula el pico ovulatorio, y a través de este mecanismo de acción se produciría la inhibición de la ovulación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FARMACOCINÉTICA

ETINILESTRADIOL

Absorción: EE es administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente, es equipotente con una dosis de estradiol administrado I.M. Las concentraciones séricas máximas (C_{max}) de aproximadamente 88 a 100 pg/mL se alcanzan a las 1-2 horas luego de la administración de una dosis oral única.

Distribución: Los niveles séricos de EE disminuyen en dos fases: la fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 24 horas. El etinilestradiol se une en gran medida, pero de forma inespecífica a la albúmina sérica (aproximadamente 98.5%), e induce un aumento en las concentraciones séricas de SHBG. Se determinó un volumen de distribución aparente de 5 L/Kg. La biodisponibilidad absoluta como resultado de la conjugación pre sistémica y del metabolismo de primer paso es de aproximadamente del 60%

Metabolismo: EE es sometido a conjugación pre sistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. Es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados que están presentes como metabolitos libres y como conjugados con ácidos glucorónidos y sulfúricos. Estos metabolitos experimentan una extensa circulación enterohepática y las bacterias en el tracto gastrointestinal hidrolizan estos conjugados (excretados vía bilis) con lo que el etinilestradiol es reabsorbido. La tasa de depuración metabólica del etinilestradiol es de aproximadamente 5 mL/min/Kg.

Eliminación: No se elimina en forma intacta en grado significativo. La proporción de eliminación urinaria:biliar de los metabolitos de etinilestradiol es de 4:6. La vida media de eliminación de los metabolitos es de 1 día aproximadamente.

DIENOGEST

Absorción: Se absorbe rápidamente por vía oral. La concentración máxima plasmática (C_{max}) de dienogest fue de 53.68 µg/L y fue alcanzada luego de 1 hora. El área bajo la curva de concentración plasmática luego de 24 horas (AUC_{0-24}) fue de 482.6 µg/h/L. Cuando se administraron dosis repetidas diariamente de dienogest durante un periodo de 12 semanas se obtuvieron valores de 66.47 µg/L y el tiempo de concentración máxima plasmática (t_{max}) dio un valor de 1 hora.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Distribución: Dienogest presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, cerca del 90%, pero no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). Su biodisponibilidad es del 90%.

Metabolismo: Después de la administración oral de una dosis simple de dienogest, éste inicialmente existe como predominantemente como forma inalterada en el plasma. Sin embrago, luego de un tiempo es metabolizado a un gran numero de metabolitos, la mayoría de los cuales son inactivos, a través de las vías de hidroxilación, hidrogenación, aromatización y reacciones de conjugación. Como estos metabolitos son rápidamente filtrados desde el plasma, dienogest permanece como fracción predominante.

Eliminación: Los metabolitos son eliminados mayoritariamente por la orina durante las 24 horas después de la administración de la droga. El 60% de la dosis se elimina a las 24 horas y el 86% a los 6 días. El tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) luego de una dosis simple o repetida fue de 11.1 horas; el clearance aparente (CL/F) fue de 3.2 L.

INDICACIONES Y USOS

Anticoncepción hormonal, tratamiento del acné moderadamente severo, refractario a tratamiento local en mujeres en que la administración de **anticonceptivos** orales no está contraindicada.

INTERACCIONES

Se han descrito interacciones farmacológicas de **TINELLE 3** con determinados fármacos que dan lugar a un aumento de la depuración de las hormonas sexuales, lo que podria llevar a una falla del anticonceptivo produciendose hemorragias por disrupción.
Estos son: hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina, diuréticos como espironolactona, triamtereno, amilorida, suplementos de potasio, inhibidores de la ECA (IECA; captopril, benazepril, lisinopril, enalapril), heparina, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II; candesartan, losartan, valsartan, telmisartan) también se sospecha de la oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, fenilbutazona, warfarina, hidrocortisona, prednisolona, clofibrato, teofilina, morfina, ácido salicílico, atorvastatina, temazepam, ciclosporina, paracetamol y otros antiinflamatorios no esferoidales (AINES), ácido ascórbico, hierba de San Juan.

Parece que el mecanismo de esta interacción se basa en las propiedades de inducción enzimática hepática de estos fármacos. Habitualmente no se observa una inducción enzimática máxima durante 2-3 semanas, pero puede mantenerse entonces al menos hasta por 4 semanas después de la suspensión del tratamiento farmacológico.

En mujeres bajo tratamiento a largo plazo con fármacos inductores de enzimas hepáticas, los expertos han recomendado aumentar la dosis de hormonas anticonceptivas. Si no resulta deseable utilizar una dosis elevada de anticonceptivo o si parece no satisfactorio o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

poco fiable (por ejemplo, en caso de hemorragia irregular), se debe aconsejar otro método anticonceptivo.

También se han descrito fallas anticonceptivas con antibióticos como ampicilinas y tetraciclinas, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de este efecto.

Las mujeres tratadas con rifampicina deben utilizar un método de barrera además del CO mientras dure la administración de rifampicina y en los 28 días siguientes a su suspensión.

Alteraciones de Laboratorio
El uso de CO puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales del laboratorio.

CONTRAINDICACIONES

No se deben emplear **TINELLE 3** en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación y se debe suspender inmediatamente el uso de este medicamento si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo:

- Trombosis (venosa o arterial) actual o antecedentes de la misma (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular).
- Presencia o antecedentes de una trombosis (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a lo normal.
- Insuficiencia renal grave o fracaso renal agudo.
- Tumores hepáticos actuales o antecedentes de los mismos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de las mamas, si son influidas por los esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento.
- **Hipertensión grave**
- **Dislipoproteinemia intensa**

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes**
- **Pancreatitis o una historia del mismo si se asocia con hipertrigliceridemia grave.**

PRECAUCIONES GENERALES

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con **TINELLE 3** es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completo, éstos deben repetirse como mínimo una vez al año durante el uso de los CO.

También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones o factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa), por primera vez durante el empleo de **TINELLE 3**. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe presentarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical y pruebas de laboratorio relevantes.

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de **TINELLE 3** para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usarlos.

En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir su empleo.

Tromboembolismo Venoso

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de CO y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

Durante el empleo de todos los CO, puede aparecer tromboembolismo venoso (TEV), que se manifiesta como una trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar. Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de CO. No existe un consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de CO.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial puede ser: dolor y/o inflamación en una sola pierna, dolor torácico intenso súbito, el cual puede irradiar al brazo izquierdo o no, disnea repentina, tos de inicio repentino, cefalea no habitual, intensa y prolongada, pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopía, alteraciones del habla o afasia, vértigo; colapso

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o a una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen "agudo".

El riesgo de tromboembolismo (arterial y/o venoso) aumenta con los siguientes factores:

- Edad.
- Tabaquismo (con un consumo importante y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años).
- Antecedentes familiares positivos (por ejemplo, tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier CO.
- Obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m^2).
- Dislipoproteinemia.
- Hipertensión.
- Valvulopatía cardíaca.
- Fibrilación auricular.
- Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de CO (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlos hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad.

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso. Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras entidades médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de CO (que puede ser el inicio de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de los CO.

Tumores
En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer cervical en usuarias de CO a largo plazo, pero sigue debatiéndose hasta que punto este hallazgo es atribuible a los efectos de la conducta sexual que pueden inducir a error y a otros factores, como el virus de papiloma humano (VPH).

Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están

usando actualmente CO. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los CO. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el diagnóstico de esta patología en pacientes usuarias de CO, es pequeña en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de CO, a los efectos biológicos de los CO o a una combinación de ambos. Los cánceres de mamas que se diagnostican en mujeres que han utilizado CO en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman CO y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Otros

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan CO.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que toman CO, son raros los casos de relevancia clínica. No se ha establecido la existencia de una relación entre el uso de CO y la hipertensión clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida cuando se usan CO, es prudente que el médico retire el CO para tratar la hipertensión.

Cuando lo considere apropiado, puede reiniciar el COC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de CO hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los CO.

Aunque los CO pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen CO. No obstante, las mujeres diabéticas que tomen CO deben ser observadas cuidadosamente.

Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras infecciones de transmisión sexual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes situaciones pueden ocurrir o empeorar con el embarazo y con el uso de CO: ictericia y/o prurito relacionados con colestasias, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

Todos los CO pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos. Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por deprivación durante el intervalo de toma de comprimidos blancos (placebo). Si ha tomado el CO siguiendo las instrucciones, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado el CO correctamente antes de la primera hemorragia por deprivación o si no se presentan dos hemorragias por deprivación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando CO.
La eficacia de los CO puede disminuir si la mujer olvida tomar los comprimidos, en caso de vómitos o si toma medicación concomitante.

Embarazo y Lactancia
Estudios epidemiológicos realizados a gran escala no han revelado un riesgo elevado de defectos de nacimiento en hijos de madres que emplearon CO antes del embarazo ni de efectos teratogénicos cuando se tomaron CO inadvertidamente durante la fase inicial de la gestación.

La lactancia puede resultar afectada por los CO, dado que éstos pueden reducir la cantidad de leche y alterar su composición, por lo tanto no se debe recomendar en general el empleo de CO hasta tanto la madre no haya suspendido completamente la lactación.

Pequeñas cantidades de hormonas anticonceptivas y/o de sus metabolitos se pueden eliminar por la leche, aunque no hay evidencia de que esto afecte negativamente la salud del lactante.

REACCIONES ADVERSAS

~~Usando **TINELLE 3** pueden presentarse los siguientes síntomas: Aumento, dolor o secreción en las mamas, cefalea, migraña, cambios de la libido, estados depresivos, into-~~

~~lerancia a los lentes de contacto, mareos, náuseas, vómitos, cambios en la secreción vaginal, diversos trastornos cutáneos y aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar, retención de líquidos, cambio del peso corporal, hinchazón de pies y tobillos, acné, hirsutismo o pérdida del vello corporal y facial.~~

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs.

SOBREDOSIS

No se ha reportado efectos graves debidos a sobredosificación con **TINELLE 3**.
Los síntomas que pueden ocurrir en estos casos son: náuseas, vómitos y, en niñas hemorragia vaginal leve.
No existe antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

POSOLOGIA
Vía Oral

~~**Dosificación**~~

~~1 comprimido cada 24 horas durante ciclos de 91 días de tratamiento.~~

~~**Modo de Empleo**~~

~~El ciclo consta de 91 días consecutivos, los primeros 84 días deben tomarse los comprimidos recubiertos de color naranjo claro (activos) y los 7 siguientes deben tomarse los comprimidos recubiertos de color crema (placebo). Estos deben tomarse diariamente, en el orden indicado y aproximadamente a la misma hora, deben tragarse enteros y con un poco de líquido si es necesario.~~

~~El envase siguiente de **TINELLE 3** se inicia inmediatamente, sin descansos. No deje pasar más de 24 horas entre la administración de un comprimido y otro. El sangrado habitualmente ocurre el 2º ó 3º día posterior a la administración del último comprimido activo (el nº 84) y puede prolongarse hasta el inicio del nuevo ciclo de tratamiento.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente: Los comprimidos activos de **TINELLE 3** se empezarán a tomar el 1º día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Para continuar con el tratamiento, se debe iniciar con un nuevo envase (con la administración del primer comprimido activo) al día siguiente del último comprimido amarillo claro del envase anterior.

También se puede empezar en los días 2-5, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de la toma de comprimidos.

Para sustituir otro contraceptivo oral combinado (COC) con TINELLE 3: La mujer debe comenzar a tomar **TINELLE 3** preferiblemente al 8º día de haber terminado con su envase de COC de 21 días o al día siguiente haber tomado el ultimo comprimido del envase de 28 días de contracepción.

Para sustituir un método a base de progestágeno solo (minipíldora, inyección, implante) con TINELLE 3: La mujer puede sustituir la minipíldora por **TINELLE 3** cualquier día (si se trata de un implante, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que utilice un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.
Tras un aborto en el primer trimestre: La mujer puede empezar inmediatamente con **TINELLE 3**. Al hacerlo, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre: Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar **TINELLE 3** el día 21 a 28 después del parto o aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del tratamiento con **TINELLE 3**, o bien la mujer debe esperar a tener su primer periodo menstrual.

Si se olvida la toma de un comprimido de TINELLE 3: La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomarlo en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes a las horas habituales. No necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

~~Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. En tal caso la mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar dos comprimidos a la vez.~~
~~A partir de ahí la mujer seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además es aconsejable utilizar un método de barrera.~~
~~Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de comprimidos, no presente hemorragia por deprivación, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.~~

~~**Consejos en caso de vómitos o diarrea intensa:** Si se producen vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de un comprimido de **TINELLE 3**, puede ocurrir que la absorción no sea completa. En tales casos se deberán seguir los consejos para el caso en que se haya olvidado la toma de un comprimido, que se recogen en el punto anterior. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, tomará el o los comprimidos extra que necesite, de otro envase.~~

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 blister: blister 1 y 2 contienen 28 comprimidos color naranjo claro y el tercer blister contiene 28 comprimidos naranjo claro y 7 comprimidos color crema. Observe los blister para familiarizarse con ellos.**
- **Inicie su tratamiento tomando un comprimido color naranjo claro al día por 84 días, (es decir utilice los blister 1 y 2 que contienen sólo este tipo de comprimido) y luego finalice tomando un comprimidos color crema al día, por 7 días (blister 3). Usted no debe saltarse ningún comprimido.**
- **Durante los 7 días en que usted esté tomando los comprimidos color crema se presentará el sangramiento menstrual.**
- **A continuación del séptimo día, en que tome el último comprimido crema del envase, usted debe iniciar un nuevo envase, tomando un comprimido color naranjo claro siguiendo un nuevo ciclo.**

¿Cuando comenzar a usar este anticonceptivo?

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TINELLE 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Si usted tiene un tratamiento anticonceptivo oral previo, comience tomando un comprimido naranjo 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 crema, comience a tomar el primer comprimido (color naranjo claro) desde un nuevo envase.
- Si usted no tiene menstruación cuando está tomando los comprimidos color crema, 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 naranjo claro
En caso de omisión de un comprimido, éste debe tomarse a la brevedad, a más tardar dentro de las 12 horas siguientes de 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 naranjo claro del blister
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 crema.
- Deseche el comprimido que no se tomó.
- Siga tomando los otros comprimidos hasta completar el tratamiento.
- No es necesario utilizar un método anticonceptivo alternativo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL