



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Belara diario 0,03 mg/2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos rosa pálido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,030 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de clormadinona. Excipiente: lactosa 69,5 mg.

Comprimidos blancos:

El comprimido no contiene principios activos.

Excipiente: lactosa 97,3 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos activos son redondos y de color rosa pálido.

Los comprimidos de placebo son redondos y blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal.

4.2 Posología y forma de administración

Administración de los comprimidos recubiertos con película

Se debe tomar un comprimido recubierto con película activo rosa pálido diariamente, a la misma hora (preferiblemente por la noche) durante 21 días consecutivos, seguidos de un intervalo de siete días, durante el cual se toman los comprimidos de placebo blancos; la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración del último comprimido recubierto con película activo. Tras el intervalo de siete días tomando comprimidos de placebo, deberá reanudarse la toma con el primer comprimido activo del siguiente blister de Belara diario, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.

El primer comprimido activo se debe extraer del blister donde indica "comienzo" y tragarse entero, con un poco de líquido si es necesario. Los demás comprimidos activos y de placebo deben tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Cómo iniciar la administración de los comprimidos recubiertos con película

Sin previa administración de un anticonceptivo hormonal (durante el último ciclo menstrual)

El primer comprimido recubierto con película activo se debe tomar el primer día del ciclo natural de la mujer, es decir el primer día de la siguiente menstruación. Si el primer comprimido recubierto con película activo se ha tomado el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y continúa durante el intervalo de siete días con comprimidos de placebo.

El primer comprimido recubierto con película activo también puede tomarse en el 2º a 5º quinto día de la menstruación, sin tener en cuenta si la hemorragia ha cesado o no. En este caso se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los 7 primeros días de administración.

Si la menstruación ha comenzado hace más de 5 días, se debería advertir a la mujer que espere hasta su próxima menstruación antes de empezar a tomar Belara diario.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a Belara diario

Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado:

La administración de Belara diario se debe empezar el día después del intervalo habitual sin comprimidos activos o placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Cambio desde un progestágeno solo (“minipíldora”):

El primer comprimido recubierto con película activo de Belara diario se debe tomar el día después de haber dejado la preparación de progestágeno sólo. Se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los primeros siete días.

Cambio desde una inyección o implante de un anticonceptivo hormonal

Se puede empezar a tomar Belara diario el día en que se retire el implante o el día en que estaba programada originalmente la siguiente inyección. Se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales de barrera durante los primeros siete días.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre

La administración de Belara diario se puede empezar inmediatamente después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre. En este caso no son necesarios otros métodos de anticoncepción.

Después del parto o después de un aborto espontáneo o provocado en el segundo trimestre

La administración a madres no lactantes se puede empezar 21-28 días después del parto en cuyo caso no se requieren medidas adicionales de anticoncepción de barrera.

Si la administración post-parto comienza pasados más de 28 días del mismo, se requieren medidas adicionales anticonceptivas de barrera durante los primeros siete días.

Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de empezar la administración, o se debe esperar a la siguiente menstruación.

Lactancia (ver sección 4.6)

Belara diario no deber ser tomado por mujeres en periodo de lactancia.

Después de suspender el uso de Belara diario

Tras finalizar la administración de comprimidos activos Belara diario, el ciclo actual se puede prolongar aproximadamente una semana.

Administración irregular de un comprimido

Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido activo, pero no han transcurrido **más de 12 horas** desde que olvidó tomar el anterior, no son necesarias otras medidas anticonceptivas. Deberá continuar la toma de los comprimidos activos de forma habitual.

Si han transcurrido **más de 12 horas** desde que olvidó tomar el comprimido activo, la protección anticonceptiva puede estar disminuida. La toma de los comprimidos olvidados puede hacerse siguiendo dos reglas básicas:

- la toma de los comprimidos no debe suspenderse nunca durante más de 7 días
- se necesitan 7 días de administración ininterrumpida de los comprimidos para alcanzar una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

Se debe tomar el último comprimido recubierto con película activo olvidado inmediatamente, incluso si esto significa tomar dos comprimidos al mismo tiempo. Los siguientes comprimidos activos se deben tomar siguiendo su pauta habitual. Adicionalmente, se debería usar otro método anticonceptivo, como un preservativo, durante los siete días posteriores. Si el olvido de los comprimidos se produjo en la semana 1 del ciclo y se han mantenido relaciones sexuales en los siete días anteriores a dicho olvido de los comprimidos (incluido el intervalo de comprimidos de placebo) debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Cuántos más comprimidos se hayan olvidado y cuánto más próximos estén del intervalo habitual con placebo, mayor será el riesgo de embarazo.

Si el envase actual contiene menos de siete comprimidos activos, se debe comenzar con el siguiente envase de Belara diario, tan pronto como se terminen los comprimidos activos del envase actual, es decir que no deberá haber un intervalo con comprimidos de placebo entre envases. Probablemente no aparecerá la hemorragia por privación normal hasta que haya terminado el segundo envase; sin embargo, durante la administración de los comprimidos puede ocurrir con frecuencia hemorragia por disrupción o manchado (spotting). Si no aparece la siguiente menstruación después de la toma del segundo envase, se debería realizar una prueba de embarazo.

Los comprimidos de placebo olvidados (comprimidos 22-28) de la zona roja del blister no afectan al efecto anticonceptivo, por lo que pueden omitirse. Sin embargo, deberán desecharse para evitar una prolongación involuntaria del intervalo de administración de los comprimidos de placebo.

Instrucciones en caso de vómitos o diarrea

Si aparecieran vómitos o diarrea intensa durante las 4 horas siguientes a la administración de los comprimidos activos, la absorción puede ser incompleta y la anticoncepción no está asegurada. En este caso se deberán seguir las instrucciones indicadas en “Administración

irregular del comprimido” (Ver arriba). Se debe continuar con la administración de Belara diario.

Cómo retrasar la hemorragia por privación

Para retrasar el periodo se deben continuar tomando los comprimidos activos de otro envase de Belara diario sin tomar los comprimidos de placebo. La prolongación se puede llevar a cabo durante el tiempo que se desee hasta el final del segundo envase. Durante la prolongación la mujer puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado (spotting). La administración habitual de Belara diario se reanuda después de la toma durante 7 días de los comprimidos de placebo.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su plan actual, se le puede indicar que acorte el próximo intervalo de comprimidos de placebo tantos días como desee. Cuántos menos comprimidos tome, mayor será el riesgo de que no se produzca hemorragia por privación y de que tenga hemorragia por disrupción o manchado (spotting) durante el siguiente envase (lo mismo que ocurre cuando se retrasa el periodo)

4.3 Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) no se deben tomar cuando se dan las circunstancias descritas a continuación. Belara diario debería interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su uso:

- trombosis arterial o venosa o antecedentes (por ejemplo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus)
- signos iniciales o prodrómicos de trombosis, tromboflebitis o síntomas embólicos (por ejemplo, episodio isquémico transitorio, angina de pecho)
- cirugía programada (al menos con antelación de 4 semanas) y durante un periodo de inmovilización, como el que se produce tras un accidente (por ejemplo, una escayola)
- diabetes mellitus con síntomas vasculares
- pérdida del control de la diabetes mellitus
- hipertensión arterial no controlada o aumento significativo de la presión arterial (valores constantemente por encima de 140/90 mm Hg)
- predisposición hereditaria o adquirida de trombosis arterial o venosa, como resistencia a la proteína C activada (APC), déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)
- hepatitis, ictericia, trastornos de la función hepática hasta que los valores hepáticos vuelvan a la normalidad
- prurito generalizado, colestasis, especialmente durante un embarazo previo o terapia con estrógenos
- síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, alteraciones del flujo biliar
- antecedentes, o existencia, de tumores hepáticos
- dolor epigástrico intenso, hepatomegalia o síntomas de hemorragia intra-abdominal (ver sección 4.8)
- primer caso o repetición de porfiria (las tres formas, en particular la porfiria adquirida)
- presencia o antecedentes de tumores malignos sensibles a hormonas, por ejemplo, de mama o de útero
- alteraciones graves del metabolismo lipídico
- pancreatitis o antecedentes de la misma, si está asociada a hipertrigliceridemia grave

- primeros síntomas de cefaleas migrañosas o episodios más frecuentes de cefaleas graves inusuales
- antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales (“migraña acompañada”)
- alteraciones sensoriales agudas, por ejemplo, alteraciones visuales o auditivas
- alteraciones motoras (particularmente paresia)
- aumento de ataques epilépticos
- depresión grave
- otosclerosis deteriorante durante embarazos anteriores
- amenorrea de causa desconocida
- hiperplasia endometrial
- hemorragia genital de causa desconocida.
- hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol o a alguno de los excipientes.

Un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa pueden constituir una contraindicación (ver sección 4.4)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaquismo aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves de los anticonceptivos orales combinados (AOC). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular, en mujeres por encima de los 35 años. Las fumadoras de más de 35 años deberán utilizar otro método anticonceptivo.

La administración de AOC está asociada a un aumento del riesgo de diversas enfermedades graves, como infarto de miocardio, tromboembolismo, ictus o tumores hepáticos. Otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad y diabetes aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad.

Si está presente alguna de las condiciones o factores de riesgo mencionados a continuación, se debe considerar la relación beneficio/riesgo en el uso de Belara diario, y se debe informar a la mujer antes de que empiece a tomar los comprimidos recubiertos con película. Si se desarrolla o empeora alguna de estas enfermedades o factores de riesgo durante la administración, se debe aconsejar a la mujer que contacte con el médico, el cual deberá entonces decidir si el tratamiento se debe continuar.

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de un anticonceptivo oral y una elevación del riesgo de enfermedades arteriales y venosas trombóticas y tromboembólicas, como infarto de miocardio, ictus cerebral, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos acontecimientos son raros.

La utilización de algunos anticonceptivos orales combinados (AOC) conlleva un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización de los mismos. El aumento de riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza un anticonceptivo oral combinado. Este aumento del riesgo es menor que el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al embarazo, estimándose en 60 casos por cada 100.000 embarazos. El tromboembolismo venoso es mortal en el 1-2 % de los casos.

Se desconoce si Belara diario afecta al riesgo de tromboembolismo venoso comparado con otros anticonceptivos orales combinados.

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta cuando a la utilización de AOC se añaden los siguientes factores:

- edad (más riesgo a mayor edad)
- antecedentes familiares (es decir, tromboembolismo venoso en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar AOC
- largo periodo de inmovilización (ver sección 4.3)
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).

El riesgo de tromboembolismo arterial aumenta con los siguientes factores:

- mayor edad
- tabaquismo
- dislipoproteinemia
- obesidad (índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²).
- hipertensión arterial
- valvulopatía
- fibrilación auricular
- antecedentes familiares (es decir, tromboembolismo arterial en uno de los hermanos o padres a una edad relativamente joven). Si se sospecha que hay predisposición hereditaria, es conveniente remitir a la mujer para que sea examinada por un especialista antes de decidir si empieza a tomar un AOC.

Otras condiciones médicas relacionadas con la circulación sanguínea son la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome urémico hemolítico, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la anemia drepanocítica.

Cuando se valora la relación riesgo/beneficio, se tiene que considerar que el tratamiento apropiado de esos factores puede reducir el riesgo de trombosis.

Se debe tener en consideración el riesgo incrementado de tromboembolismo durante el puerperio.

No está claro si existe una relación entre la tromboflebitis superficial y/o las venas varicosas y la etiología del tromboembolismo venoso.

Los síntomas de trombosis arterial o venosa pueden ser:

- dolor y/o hinchazón en una pierna
- fuerte y repentino dolor torácico, independientemente de si el dolor irradia o no al brazo izquierdo
- disnea repentina, aparición repentina de tos de causa desconocida
- cefalea intensa e inesperada de larga duración

- pérdida repentina total o parcial de la visión, diplopía, problemas del habla o afasia
- mareo, colapso que puede incluir una crisis epiléptica focal
- debilidad repentina o disestesia significativa en un lado o en una parte del cuerpo
- alteraciones motoras
- dolor abdominal agudo.

Las usuarias de AOC deberán saber que deben consultar con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Belara diario se suspenderá si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de anticonceptivos orales combinados (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser razón para discontinuar inmediatamente el anticonceptivo oral combinado.

Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos orales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el papiloma virus humano (PVH). No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influido por otros factores (por ejemplo, el número de compañeros sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera) (ver también “Examen médico”).

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos comunicó un ligero aumento del riesgo relativo de cáncer de mama ($RR = 1,24$) en mujeres que están utilizando AOC. Durante un periodo de 10 años después de interrumpir el uso de AOC, este aumento del riesgo volvió gradualmente al riesgo basal relacionado con la edad. Puesto que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, la cifra por exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias de AOC actuales y recientes es pequeña en relación con el riesgo global de cáncer de mama.

En raras ocasiones se han notificado casos de tumores hepáticos benignos y en algunos casos todavía más raros tumores malignos en mujeres que toman anticonceptivos orales. En casos aislados estos tumores han conducido a hemorragias intra-abdominales potencialmente mortales. En el caso de dolor abdominal intenso que no remite espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir Belara diario.

Otras condiciones médicas

Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas de las mujeres que toman anticonceptivos orales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo oral y la hipertensión arterial clínica. Si el aumento de la presión arterial es clínicamente significativo durante el uso de Belara diario, el médico debería retirar Belara diario y tratar la hipertensión. El uso de Belara diario puede reanudarse si con el tratamiento antihipertensivo la presión arterial vuelve a sus valores normales.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los AOC. En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AOC. En caso de alteraciones agudas

o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de anticonceptivos orales combinados hasta que los valores de la función hepática vuelvan a la normalidad. En caso de una recurrencia de ictericia colestásica ocurrida durante el embarazo o antes del uso de hormonas sexuales, se requiere la interrupción del uso de anticonceptivos orales combinados.

Los AOC pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa, por lo que las pacientes diabéticas que tomen anticonceptivos orales deben ser monitorizadas cuidadosamente.

Con poca frecuencia puede aparecer cloasma, en particular, en mujeres con historia de cloasma gestacional. Las mujeres con tendencia a desarrollar cloasma deberían evitar exposiciones al sol y a la radiación ultravioleta durante el uso de los anticonceptivos orales.

Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Precauciones de uso

La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos-progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades/afecciones. Es necesaria supervisión médica especial en el caso de:

- epilepsia
- esclerosis múltiple
- tetania
- migraña (ver también sección 4.3)
- asma
- insuficiencia cardíaca o renal
- corea minor
- diabetes mellitus (ver también sección 4.3)
- enfermedad hepática (ver también sección 4.3)
- dislipoproteinemia (ver también sección 4.3)
- enfermedades autoinmunes (incluyendo lupus eritematoso sistémico)
- obesidad
- hipertensión arterial (ver también sección 4.3)
- endometriosis
- varices
- flebitis (ver también sección 4.3)
- alteraciones de la coagulación sanguínea (ver también sección 4.3)
- mastopatía
- mioma uterino
- herpes gestacional
- depresión (ver también sección 4.3.)
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.8).

Examen médico

Antes de la prescripción de un anticonceptivo oral se debe realizar la historia clínica completa de la mujer y su familia, teniendo en consideración las contraindicaciones (ver sección 4.3) y los factores de riesgo (ver sección 4.4) y un examen médico que se repetirá

anualmente durante el uso de Belara diario. Es también necesario realizar un examen médico regular, ya que las contraindicaciones (por ejemplo, episodio isquémico transitorio) o los factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) pueden aparecer por primera vez durante el uso de los anticonceptivos orales. El examen médico incluye la medición de la presión arterial, la revisión de las mamas, el abdomen y los órganos genitales externos e internos, el frotis cervical y los análisis apropiados de laboratorio.

Se debe informar a la mujer que la administración de anticonceptivos orales, incluido Belara diario, no protege frente a infecciones con el VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Eficacia alterada

La omisión de un comprimido activo (ver “Administración irregular de un comprimido”), los vómitos o trastornos intestinales incluyendo diarrea, la administración concomitante de ciertos medicamentos a largo plazo (ver sección 4.5) o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo

Hemorragia por disrupción y manchado (spotting)

Todos los anticonceptivos orales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia por disrupción y manchado (spotting) en particular durante los primeros ciclos de administración. Por tanto, se deberá hacer una valoración médica de los ciclos irregulares después de un periodo de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de Belara diario la hemorragia persiste o vuelve después de ciclos previos regulares se recomienda un examen exhaustivo con el fin de descartar un embarazo o cualquier trastorno orgánico. Después de haber sido descartado un embarazo y un trastorno orgánico, se puede continuar la administración de Belara diario o hacer el cambio a otra preparación.

La hemorragia intermenstrual puede ser una indicación de que la eficacia anticonceptiva esté disminuida (ver “Administración irregular de un comprimido”, “Instrucciones en caso de vómitos” y sección 4.5).

Ausencia de hemorragia por privación

Después de 21 días de tratamiento con los comprimidos activos tiene lugar la hemorragia por privación durante el intervalo de administración de los comprimidos de placebo. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, puede que no aparezca la hemorragia por privación. Sin embargo, esto no tiene por qué ser un indicador de disminución del efecto anticonceptivo. Si la hemorragia no aparece después de un ciclo en el que no se ha olvidado tomar ningún comprimido recubierto con película activa, no se ha ampliado el periodo de 7 días con comprimidos de placebo ni se ha seguido éste de una interrupción de las tomas, no se han tomado otros medicamentos concomitantemente y no han aparecido vómitos o diarrea, el embarazo es poco probable y debe continuarse con el uso de Belara diario. Si Belara diario no se ha tomado de acuerdo con las instrucciones anteriores, antes de la primera ausencia de la hemorragia por privación o si hay ausencia

de hemorragia por privación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.

No se deben tomar hierbas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) junto con Belara diario (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones del etinilestradiol, el estrógeno componente de Belara diario, con otros medicamentos podrían incrementar o reducir la concentración sérica de etinilestradiol. Si es necesario el tratamiento prolongado con estas sustancias activas, deberán usarse métodos anticonceptivos no hormonales. La reducción de la concentración sérica de etinilestradiol puede llevar a aumentar la frecuencia de hemorragia por disrupción y provocar desórdenes en el ciclo y afectar a la eficacia anticonceptiva de Belara diario; concentraciones séricas elevadas de etinilestradiol pueden provocar un incremento en la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios.

Los siguientes medicamentos/sustancias activas pueden reducir la concentración sérica de etinilestradiol:

- todos los medicamentos que incrementan la motilidad gastrointestinal (por ejemplo, metoclopramida) o afectan a la absorción (por ejemplo, carbón activado)
- sustancias activas que inducen las enzimas microsomaes hepáticas, tales como rifampicina, rifabutina, barbitúricos, antiepilépticos (tales como carbamazepina, fenitoína y topiramato), griseofulvina, barbexaclona, primidona, modafinilo, algunos inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir) y la Hierba de San Juan (ver sección 4.4)
- ciertos antibióticos (por ejemplo, ampicilina, tetraciclina) en algunas mujeres, posiblemente debido a la disminución de la circulación enterohepática producida por los estrógenos.

Cuando junto con Belara diario se sigue un tratamiento concomitante corto con estos medicamentos/sustancias activas deberá usarse un método anticonceptivo adicional de barrera durante el tratamiento y los primeros siete días posteriores. Con sustancias activas que reducen la concentración sérica de etinilestradiol por inducción de las enzimas microsomaes hepáticas deben usarse métodos anticonceptivos adicionales de barrera hasta 28 días después de finalizado el tratamiento.

Si la administración concomitante del medicamento se prolonga hasta después de haber terminado los comprimidos activos del envase del AOC, el siguiente envase del AOC debe iniciarse sin la habitual toma de los comprimidos de placebo.

Los siguientes medicamentos/sustancias activas pueden incrementar la concentración sérica de etinilestradiol:

- sustancias activas que inhiben la sulfonación del etinilestradiol en la pared intestinal, por ejemplo, el ácido ascórbico o el paracetamol
- atorvastatina (incrementa el AUC de etinilestradiol en un 20%)
- sustancias activas que inhiben las enzimas microsomaes hepáticas, como imidazol-antimicóticos (por ejemplo, fluconazol), indinavir o troleandomicina.

El etinilestradiol puede afectar al metabolismo de otras sustancias

- por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas y consecuentemente incremento de la concentración sérica de las sustancias activas como diazepam (y otras benzodiazepinas metabolizadas por hidroxilación), ciclosporina, teofilina y prednisolona.
- por inducción de la glucuronidación hepática y consecuentemente reducción de la concentración sérica de por ejemplo, clofibrato, paracetamol, morfina y lorazepam.

El requerimiento de insulina o antidiabéticos orales puede verse alterado como consecuencia de los efectos en la tolerancia a la glucosa (ver sección 4.4).

Esto también puede aplicarse a medicamentos tomados recientemente.

Deberá revisarse la Ficha Técnica de los medicamentos prescritos por su posible interacción con Belara diario.

Pruebas de laboratorio

Durante la administración de un AOC se pueden ver afectadas algunas pruebas de laboratorio, como las pruebas de la función hepática, suprarrenal y tiroidea, las concentraciones plasmáticas de proteínas transportadoras (por ejemplo, SHGB, lipoproteínas), los parámetros del metabolismo de los carbohidratos, de coagulación y de fibrinólisis. La naturaleza y magnitud del efecto dependen en parte de la naturaleza y la dosis de las hormonas utilizadas.

4.6 Embarazo y lactancia

Belara diario no está indicado durante el embarazo. Se debe descartar un embarazo antes de empezar la administración del fármaco. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Belara diario, dicho tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. En estudios epidemiológicos extensos no se ha demostrado evidencia clínica de efectos teratogénicos o fetotóxicos cuando se tomaron estrógenos accidentalmente durante el embarazo en combinación con otros progestágenos en dosis similares a las de Belara diario. Aunque experimentos en animales han demostrado indicios de toxicidad para la función reproductora (ver sección 5.3.), los datos clínicos de más de 330 embarazos humanos expuestos a acetato de clormadinona no mostraron efectos embriotóxicos.

La lactancia se puede ver afectada por los estrógenos, ya que éstos pueden afectar a la cantidad y composición de la leche materna. Se pueden excretar pequeñas cantidades de anticonceptivos esteroideos y/o sus metabolitos en la leche materna, lo que puede afectar al niño. Por lo tanto, Belara diario no se debe utilizar durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha demostrado que los anticonceptivos hormonales tengan efectos negativos en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

a) Los estudios clínicos realizados con Belara diario han mostrado que las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron hemorragia por disrupción, manchado (spotting), cefalea y mastalgia. La pérdida irregular de sangre generalmente disminuye al continuar la administración de Belara diario.

b) Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de Belara diario en un estudio clínico con 1.629 mujeres.

frecuencia de las RAM / clasificación de órganos del sistema	muy frecuentes (≥ 1/10)	frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	poco frecuentes (≥ 1/1000; < 1/100)	raras (≥ 1/10 000, < 1/1000)	muy raras (< 1/10 000)
trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad al fármaco incluidas reacciones alérgicas de la piel		
trastornos psiquiátricos		estado depresivo, nerviosismo			
trastornos del sistema nervioso		mareos, migraña (y/o empeoramiento de la misma)			
trastornos oculares		alteraciones visuales		conjuntivitis, intolerancia a las lentes de contacto	
trastornos del oído y del laberinto				pérdida repentina de audición, acúfenos	
trastornos vasculares				hipertensión arterial, hipotensión, colapso cardiovascular, varices, trombosis venosa *	
trastornos gastrointestinales	náuseas	vómitos	dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea		
trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		acné	pigmentación anormal, cloasma, alopecia, piel seca	urticaria, eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipertrichosis	eritema nodoso
trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		sensación de pesadez	lumbalgia, trastornos musculares		
trastornos del	secreción	dolor en la	galactorrea,	aumento de las	

* ver sección c)

aparato reproductor y de la mama	vaginal, dismenorrea, amenorrea	parte inferior del abdomen	fibroadenoma de la mama, candidiasis vaginal	mamas, vulvovaginitis, menorragia, síndrome premenstrual	
trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		irritabilidad, cansancio, edema, aumento de peso	pérdida de la libido, diaforesis	aumento del apetito	
exploraciones complementarias		aumento de la presión sanguínea	cambios en los lípidos sanguíneos, incluida hipertrigliceridemia		

c) Se han notificado asimismo las siguientes reacciones adversas tras la administración de anticonceptivos orales combinados, por ejemplo 0,030 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de clormadinona:

- La administración de anticonceptivos orales combinados está asociada a un riesgo más elevado de padecer enfermedades tromboembólicas arteriales y venosas. Este riesgo puede aumentar debido a factores adicionales (ver sección 4.4).
- Se ha observado un aumento del riesgo de alteraciones de las vías biliares en algunos estudios sobre la administración prolongada de anticonceptivos orales combinados.
- En raras ocasiones, tras la administración de anticonceptivos hormonales, se han observado tumores hepáticos benignos e incluso más raramente, malignos, que, en casos aislados, han producido hemorragias en la cavidad abdominal que pueden ser potencialmente mortales (ver sección 4.4).
- Empeoramiento de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.4).

Para otras reacciones adversas graves como el cáncer del cuello del útero y el cáncer de mama ver sección 4.4.

4.9 Sobredosis

No hay información sobre efectos tóxicos graves en caso de sobredosis. Pueden aparecer los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y, en particular en el caso de niñas, ligera hemorragia vaginal. No existe ningún antídoto, por lo que el tratamiento será sintomatológico. Puede ser necesario, pero solo en raras ocasiones, controlar los electrolitos, el balance hídrico y la función hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: progestágenos y estrógenos, combinaciones fijas. Código ATC: G03AA.

La administración continua de comprimidos activos de Belara diario durante 21 días produce la inhibición de la secreción de las FSH y LH hipofisarias y por lo tanto la supresión de la ovulación. El endometrio prolifera y sufre transformación secretora. También cambia la consistencia del moco cervical. Esto impide la migración del espermatozoides a través del canal cervical y cambia la motilidad del espermatozoides.

La dosis diaria más baja de acetato de clormadinona para una supresión total de la ovulación es de 1,7 mg. La dosis de transformación endometrial total es de 25 mg por ciclo.

El acetato de clormadinona es un progestágeno antiandrogénico. Su efecto se basa en su capacidad para desplazar los andrógenos de sus receptores.

Eficacia clínica

En ensayos clínicos en los cuales se investigó la administración de Belara diario durante un periodo de hasta 2 años en 1.655 mujeres, lo que implicaba más de 22.000 ciclos menstruales, se produjeron 12 embarazos. En 7 mujeres se produjeron errores en la administración del fármaco, enfermedades concomitantes que provocaban náuseas o vómitos, o se administraron durante el periodo fértil otros medicamentos conocidos concomitantemente, que podían disminuir la eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos hormonales.

Índice de Pearl	Número de embarazos	Índice de Pearl	Intervalo de confianza del 95%
Uso práctico	12	0,698	[0,389; 1,183]
Uso teórico	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Acetato de clormadinona (ACM)

Absorción

Después de la administración oral el acetato de clormadinona se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad sistémica del ACM es alta ya que no está sujeto al metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1-2 horas.

Distribución

La fracción de ACM unida a proteínas plasmáticas humanas, principalmente albúmina, asciende a más del 95%. Sin embargo, el ACM no tiene afinidad de unión a SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales) o CBG (globulina transportadora de corticosteroides). En el organismo, el ACM se almacena fundamentalmente en el tejido graso.

Metabolismo

Diversos procesos de reducción y oxidación y conjugación con glucurónidos y sulfato dan lugar a una gran variedad de metabolitos. Los principales metabolitos en el plasma humano son el 3 α - y 3 β -hidroxi-ACM, cuyas semividas no difieren esencialmente de la del acetato de clormadinona no metabolizado. Los metabolitos 3-hidroxi muestran una actividad antiandrogénica similar al propio ACM. En orina, los metabolitos del ACM están predominantemente conjugados. Después de la hidrólisis enzimática el principal metabolito es el 2 α -hidroxi-ACM además de los metabolitos 3-hidroxi y metabolitos dihidroxi.

Eliminación

El ACM se elimina del plasma con una semivida de aproximadamente 34 horas (después de una dosis única) y de 36-39 horas (después de dosis múltiples). El ACM y sus metabolitos se excretan tanto por vía renal como fecal aproximadamente en iguales cantidades después de la administración oral.

Etinilestradiol (EE)

Absorción

El EE se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1,5 horas. Debido a la conjugación presistémica y el metabolismo de primer paso en el hígado, la biodisponibilidad absoluta es sólo de aproximadamente el 40% y está sujeta a considerables variaciones interindividuales (20-65%).

Distribución

Las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol reflejadas en la literatura varían considerablemente. Aproximadamente el 98% del etinilestradiol está unido a proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina.

Metabolismo

Al igual que los estrógenos naturales, el etinilestradiol es biotransformado por la vía del citocromo P-450 a través de una hidroxilación del anillo aromático. El principal metabolito es el 2-hidroxietinilestradiol que es de nuevo metabolizado a otros metabolitos y conjugados. El etinilestradiol sufre una conjugación presistémica tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. En la orina se encuentran principalmente glucurónidos y en la bilis y plasma principalmente sulfatos.

Eliminación

La semivida plasmática media del etinilestradiol es de aproximadamente 12-14 horas. El etinilestradiol se excreta por vía renal y fecal en una proporción de 2:3. El sulfato de etinilestradiol excretado en la bilis después de la hidrólisis por las bacterias intestinales está sujeto a circulación enterohepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda de los estrógenos es baja. Debido a las notables diferencias entre especies animales y humanos, los resultados de los experimentos en animales con estrógenos tienen sólo un valor predictivo limitado para su uso en humanos. En animales de experimentación, dosis relativamente pequeñas de etinilestradiol, un estrógeno sintético frecuentemente usado en anticonceptivos orales, tuvo efecto embrioletal; se han observado anomalías del tracto urogenital y feminización de los fetos masculinos. Estos efectos se consideran específicos de la especie.

El acetato de clormadinona ha mostrado efectos embrioletales en conejos, ratas y ratones. Además, se observó teratogenicidad a dosis embriotóxicas en conejos y a la dosis más baja probada (1mg/kg/día) en ratones. No está clara la significación de estos hallazgos para la administración en humanos.

Los datos preclínicos procedentes de estudios convencionales de toxicidad crónica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no mostraron riesgos especiales para el ser humano aparte de los ya descritos en otras secciones de esta ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos activos recubiertos con película (rosa claro)

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Povidona K30
Almidón de maíz
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular del comprimido:

Hipromelosa 6 mPa s
Lactosa monohidrato
Macrogol 6000
Propilenglicol
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

Comprimidos de placebo (blancos)

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Povidona K30
Crospovidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular del comprimido:

Hipromelosa 6 mPa s
Lactosa monohidrato
Macrogol 6000
Propilenglicol
Talco
Dióxido de titanio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC/Aluminio con 1 x 28 comprimidos recubiertos con película

Blister de PVC/PVDC/Aluminio con 3 x 28 comprimidos recubiertos con película

Blister de PVC/PVDC/Aluminio con 6 x 28 comprimidos recubiertos con película

Cada blíster contiene 21 comprimidos activos recubiertos con película de color rosa en una zona blanca (comprimidos 1-21) y 7 comprimidos activos recubiertos con película de color blanco en una zona más grande de color rojo (22-28).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO