

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos rosa claro:

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de acetato de clormadinona y 0,03 mg de etinilestradiol.

Excipiente con efecto conocido: 69,5 mg de lactosa monohidrato.

Comprimidos blancos:

El comprimido no contiene principios activos.

Excipiente con efecto conocido: 97,3 mg de lactosa monohidrato.

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

Descripción general

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Los comprimidos activos son redondos y de color rosa claro.

Los comprimidos de placebo son redondos y blancos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se debe tomar un comprimido recubierto con película activo rosa claro 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 deprivación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días posteriores a la administración del último comprimido recubierto con película activa. Tras el intervalo de siete días tomando comprimidos de placebo, deberá reanudarse la toma con el primer comprimido activo del siguiente blíster de Belara diario, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.

Forma de administración

El primer comprimido activo se debe extraer del blíster 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 de Belara diario

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

El primer comprimido recubierto con película activa 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 activa 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 activa 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 de otro anticonceptivo hormonal combinado

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

Cambio de 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 de un implante o inyección 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 postparto 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 período 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:

1. la toma de los comprimidos no debe suspenderse nunca durante más de 7 días

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

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 una hemorragia por deprivación

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 blíster. Durante la prolongación la mujer puede experimentar hemorragia intermenstrual o sangrado (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 deprivación y de que tenga hemorragia intermenstrual o sangrado (spotting) durante el siguiente blíster (lo mismo que ocurre cuando se retrasa el periodo).

Población pediátrica

Belara diario solo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de clormadinona acetato y etinilestradiol en adolescentes menores de 16 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Belara diario no está indicado después de la menopausia.

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones.

Belara diario deberá interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante el uso:

- 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)
- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
 - Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
 - Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
- 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
- Meningioma o antecedentes de meningioma
- 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
- 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 no conocida.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

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

Belara diario está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El tabaquismo aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares graves de los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). El riesgo aumenta en fumadoras asiduas y con la edad, en particular en mujeres por encima de los 35 años. Las mujeres mayores de 35 años deberán utilizar otro método anticonceptivo.

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

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

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

Tromboembolismo y otras enfermedades vasculares

Los resultados de estudios epidemiológicos indican una relación entre el uso de un anticonceptivo hormonal y una elevación del riesgo de enfermedades arteriales y venosas trombóticas y tromboembólicas, como infarto de miocardio, ictus cerebral, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos efectos son poco frecuentes. En muy raras ocasiones, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC.

Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

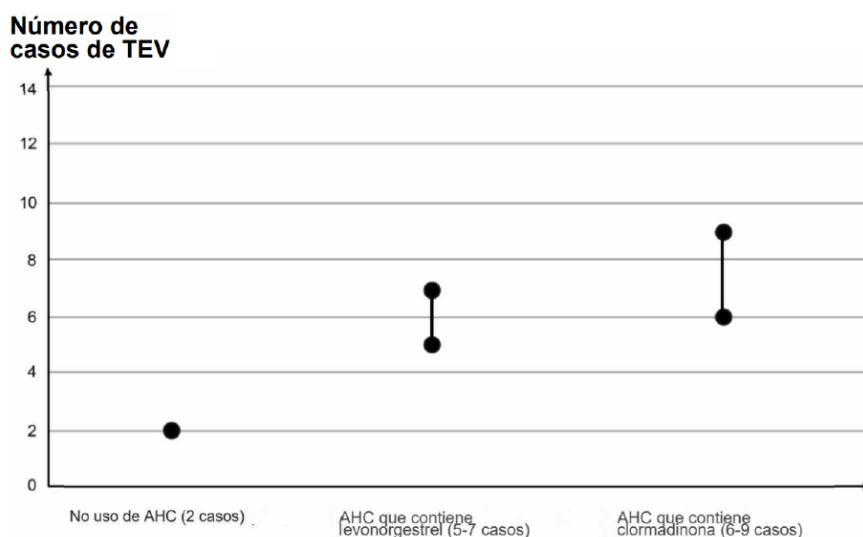
El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros AHCs que contienen clormadinona/etinilestradiol, como Balianca, pueden presentar un riesgo 1,5 veces mayor en comparación con LNG. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con los anticonceptivos hormonales combinados, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.**

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

Estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados (<50 µg etinilestradiol) han mostrado que, de cada 10.000 mujeres, entre 6 y 12 presentarán un TEV en un año.

Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene clormadinona, entre 6 y 9 desarrollarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6¹ mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel.

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



El número de TEVs por año con dosis bajas de AHCs es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.

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

Factores de riesgo de TEV

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

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

Tabla: Factores de riesgo de TEV

| Factor de riesgo | Comentario |
|--|---|
| Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²) | El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales. |
| Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante | En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos |

| | |
|---|--|
| Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo. | semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Belara diario. |
| Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años) | Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC. |
| Otras enfermedades asociadas al TEV | Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes. |
| Aumento de la edad | En especial por encima de los 35 años. |

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

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

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

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

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna;
- Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar;
- Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas;
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis;
- Dolor torácico agudo;
- Aturdimiento intenso o mareo;
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

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

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

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

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

Factores de riesgo de TEA

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

Tabla: Factores de riesgo de TEA

| Factor de riesgo | Comentario |
|---|--|
| Aumento de la edad | En especial por encima de los 35 años. |
| Tabaquismo | Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente. |
| Hipertensión arterial | |
| Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²) | El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales. |
| Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años) | Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC. |
| Migraña | Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata. |
| Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos | Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico. |

Síntomas de TEA

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

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación;
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender;
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos;

- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida;
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

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

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

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

Las usuarias de AHC deberán saber que deben consultar a su médico en caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Belara diario debe suspenderse si existe sospecha o confirmación de trombosis.

Tumores

Algunos estudios epidemiológicos indican que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH).

No obstante, todavía hay controversia sobre hasta qué punto este resultado está influenciado por otros factores (por ejemplo, el número de compañeros sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera) (ver también “Exploración médica”).

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AHC. Durante los 10 años siguientes tras interrumpir el uso, este riesgo vuelve gradualmente al riesgo base asociado a la edad. Dado que el cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AHC es pequeño 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 hormonales. En casos aislados, estos tumores han conducido a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. En el caso de dolor abdominal intenso que no remita espontáneamente, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un tumor hepático y se debe interrumpir Belara diario.

Meningioma:

Se ha notificado la aparición de meningiomas (únicos y múltiples) asociados con el uso de acetato de clormadinona, particularmente a dosis altas y durante un tiempo prolongado (varios años). De acuerdo con la práctica clínica, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningiomas. Si a un paciente se le diagnostica un meningioma, se debe interrumpir cualquier tratamiento que contenga acetato de clormadinona, como medida de precaución.

Existe cierta evidencia de que el riesgo de meningioma puede disminuir después de la interrupción del tratamiento con acetato de clormadinona.

Otras patologías

El estado de ánimo depresivo y la depresión son efectos adversos bien conocidos del uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo bien conocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Se ha notificado un ligero incremento de la presión arterial en muchas de las mujeres que toman anticonceptivos hormonales, pero es raro un aumento clínicamente significativo. No se ha confirmado la relación existente entre el uso de un anticonceptivo hormonal 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.

Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario o adquirido.

En mujeres con antecedentes de herpes gestacional puede producirse una recurrencia durante el uso de los AHC.

En mujeres con antecedentes personales o familiares de hipertrigliceridemia, el riesgo de pancreatitis aumenta durante la administración de AHC.

En caso de alteraciones agudas o crónicas de la función hepática puede ser necesario interrumpir el uso de AHC 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 de los anticonceptivos hormonales combinados.

Los AHC pueden afectar a la resistencia periférica a la insulina o a la tolerancia a la glucosa. Por lo que las pacientes diabéticas deben ser monitorizadas cuidadosamente mientras tomen anticonceptivos hormonales.

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 hormonales.

Precauciones de uso

La administración de estrógenos o combinaciones de estrógenos/progestágenos puede tener efectos negativos en ciertas enfermedades y/o 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 menor
- 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
- enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; ver también sección 4.8)

Exploración/consulta médica

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

Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Belara diario en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis.

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

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

Alteración de la eficacia

La omisión de un comprimido (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, en casos muy raros, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo

Hemorragia intermenstrual y manchado

Todos los anticonceptivos hormonales pueden causar hemorragia vaginal irregular (hemorragia intermenstrual/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 período 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 deprivación

Después de 21 días de tratamiento tiene lugar la hemorragia por deprivación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, la hemorragia por deprivación puede que no aparezca. 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, no se ha ampliado el período de descanso de 7 días, 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 deprivación o si hay ausencia de hemorragia por deprivación durante dos ciclos consecutivos, deberá excluirse un embarazo antes de continuar con la administración.

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

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa (como lactosa monohidrato).

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

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nota: debe consultarse la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

Interacciones farmacodinámicas

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

Por lo tanto, las usuarias de Belara diario deberán cambiar a un método anticonceptivo alternativo (p. ej., anticonceptivos con solo progestágenos o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados. Belara diario puede reiniciarse dos semanas después de completar el tratamiento con estos regímenes de fármacos combinados.

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre Belara diario

Pueden aparecer interacciones con medicamentos que inducen las enzimas microsómicas. Esto puede producir un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a una hemorragia intermenstrual y/o fracaso de la anticoncepción oral.

Manejo

La inducción enzimática puede observarse ya después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Una vez interrumpido el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante unas 4 semanas.

Tratamiento de corta duración

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AOC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el periodo en que se administre el tratamiento farmacológico concomitante y durante 28 días después de su retirada. Si el tratamiento farmacológico se extiende más allá del final de los comprimidos del blíster de AOC, los comprimidos de placebo deben desecharse y comenzar inmediatamente el siguiente envase con AOC.

Tratamiento de larga duración

En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con principios activos inductores enzimáticos, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo no hormonal fiable.

Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura:

Sustancias que aumentan el aclaramiento de AOC (eficacia reducida de los AOC por la inducción enzimática), por ejemplo:

Barbitúricos, bosentán, carbamazepina, barbexaclona, fenitoína, primidona, modafinilo, rifampicina, rifabutina y medicamentos frente al VIH como ritonavir, nevirapina y efavirenz, y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y medicamentos que contienen la planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Los siguientes medicamentos/principios activos pueden reducir las concentraciones séricas de etinilestradiol aumentando la motilidad gastrointestinal o afectando la absorción
Metoclopramida, carbón activado.

Substancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOC:

Cuando se administran concomitantemente con AOC, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo las combinaciones con inhibidores del VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestágenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente significativo en algunos casos.

Por tanto, debe consultarse la información de prescripción de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, deben usar algún método anticonceptivo de barrera adicional.

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

- sustancias activas que inhiben la sulfatación 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 microsómicas hepáticas, como imidazol-antimicóticos (por ejemplo, fluconazol), indinavir o troleandomicina

Efectos de Belara diario sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos orales pueden afectar el metabolismo de ciertos principios activos. En consecuencia, las concentraciones en plasma y tejidos pueden aumentar o disminuir.

- Por inhibición de las enzimas microsómicas hepáticas y consecuente 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 consecuente reducción de la concentración sérica de, por ejemplo, lamotrigina, 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

La utilización de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, entre las que se encuentran los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., la globulina fijadora de corticoides y las fracciones lipídicas/de lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de carbohidratos, y los parámetros de la coagulación y la fibrinolisis. Las alteraciones suelen mantenerse dentro del rango normal de laboratorio.

Población pediátrica

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 mostrado 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.

Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Belara diario (ver sección 4.2 y 4.4).

Lactancia

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.

Fertilidad

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

- Los estudios clínicos realizados con Belara diario han mostrado que las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron hemorragia intermenstrual, sangrado (spotting), cefalea y mastalgia. La pérdida irregular de sangre generalmente disminuye al continuar la administración de Belara diario.
- Se han notificado las siguientes reacciones adversas después de la administración de Belara diario en un estudio clínico con 1.629 mujeres.

| Frecuencia de RA / /Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA 17.1) | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) | Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) | Muy raras ($< 1/10\,000$) | Frecuencia no conocida (no puede estimarse de los datos disponibles) |
|--|--------------------------------|--|---|---|-----------------------------|--|
| Infecções e infestaciones | | | candidiasis vaginal | vulvovaginitis | | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas | | | fibroadenoma de mama | | | |

| | | | | | | |
|---|---|--|---|---|----------------|--|
| (incluidos quistes y pólipos) | | | | | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | hipersensibilidad al medicamento (incluyendo reacciones alérgicas de la piel) | | | exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | cambios en los lípidos sanguíneos incluyendo hipertrigliceridemia | aumento del apetito | | |
| Trastornos psiquiátricos | | árbol deprimido, nerviosismo, irritabilidad | disminución de la libido | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | vértigo, migraña (y/o empeoramiento de la misma) | | | | |
| Trastornos oculares | | alteraciones visuales | | conjuntivitis, intolerancia al uso de lentes de contacto | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | | pérdida repentina de audición, tinnitus | | |
| Trastornos vasculares | | | | hipertensión, hipotensión, fallo circulatorio, varices, trombosis venosa (TEV), tromboembolismo venoso o tromboembolismo arterial * (TEA) | | |
| Trastornos gastrointestinales | náuseas | vómitos | dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | acné | alteraciones de la pigmentación, cloasma, alopecia, piel seca, hiperhidrosis | urticaria, eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipertricosis | eritema nodoso | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | sensación de pesadez | dolor de espalda, trastornos musculares | | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | secreción vaginal, dismenorrea, amenorrea | dolor en la parte inferior del abdomen | galactorrea | aumento de las mamas, menorragia, síndrome premenstrual | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | fatiga, edema, aumento de peso | | | | |
| Exploraciones complementarias | | aumento de la presión sanguínea | | | | |

* ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Además, se han notificado las siguientes reacciones adversas asociadas a los principios activos etinilestradiol y acetato de clormadinona en la experiencia postcomercialización: astenia y reacciones alérgicas que incluyen angioedema.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado asimismo las siguientes reacciones adversas tras la administración de anticonceptivos hormonales combinados, por ejemplo 0,03 mg de etinilestradiol y 2 mg de acetato de clormadinona:

- 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, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.
- Se ha observado un aumento del riesgo o de alteraciones de las vías biliares en algunos estudios sobre la administración prolongada de anticonceptivos hormonales 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 una amenaza para la vida (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 cáncer cervical o de mama, ver sección 4.4.

Interacciones

Puede producirse hemorragia intermenstrual y/o fracaso anticonceptivo debido a las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Población pediátrica

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.

Población pediátrica

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital; combinaciones fijas de progestágenos y estrógenos. Código ATC: G03AA15.

Mecanismo de acción

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 esperma a través del canal cervical y cambia la motilidad del esperma.

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.

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

Mecanismo de acción

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Acetato de clormadinona (CMA)

Absorción

Después de la administración oral el acetato de clormadinona se absorbe rápida y casi completamente. La biodisponibilidad sistémica del CMA 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 CMA unida a proteínas plasmáticas humanas, principalmente albúmina, asciende a más del 95%. Sin embargo, el CMA no tiene afinidad de unión a SHBG (globulina transportadora de esteroides sexuales) o a la CBG (globulina transportadora de corticosteroides). En el organismo el CMA se almacena fundamentalmente en el tejido graso.

Biotransformación

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-CMA, cuyas semividas no difieren esencialmente de la del CMA no metabolizado. Los metabolitos 3-hidroxi muestran una actividad antiandrogénica similar al propio CMA. En orina, los metabolitos del CMA están predominantemente conjugados. Después de la hidrólisis enzimática el principal metabolito es el 2 α -hidroxi-CMA además de los metabolitos 3-hidroxi y metabolitos dihidroxi.

Eliminación

El CMA 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 CMA 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 EE reflejadas en la literatura varían considerablemente. Aproximadamente el 98% del EE está unido a proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina.

Biotransformación

Al igual que los estrógenos naturales, el EE es biotransformado por la vía del citocromo P-450 a través de una hidroxilación del anillo aromático. El principal metabolito es el 2-hidroxi-EE que es de nuevo metabolizado a otros metabolitos y conjugados. El EE 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 EE es de aproximadamente 12-14 horas. El EE se excreta por vía renal y fecal en una proporción de 2:3. El sulfato de EE excretado en la bilis después de la hidrólisis por las bacterias intestinales está sujeto a circulación enterohepática.

Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

Linealidad/ No linealidad

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

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 estudios en animales con estrógenos tienen sólo un valor predictivo limitado para su uso en humanos. En animales de experimentación, dosis relativamente bajas de etinilestradiol, un estrógeno sintético frecuentemente usado en anticonceptivos hormonales tuvo efecto embriofetal; 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 embriofetales 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.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

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
Esterato de magnesio

Recubrimiento pelicular del comprimido:

Hipromelosa 6 mPa s
Lactosa monohidrato
Macrogol 6000
Propilenglicol
Talco

Comprimidos de placebo (blancos)

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Povidona K30
Crosppovidona
ato 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)

Dióxido de titano (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo 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

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio con 1 x (21+7) comprimidos recubiertos con película

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio con 3 x (21+7) comprimidos recubiertos con película

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio con 4 x (21+7) comprimidos recubiertos con película

Blíster de PVC/PVDC/Aluminio con 6 x (21+7) comprimidos recubiertos con película

Cada blíster contiene 21 comprimidos activos recubiertos con película de color rosa claro (comprimidos 1-21) y 7 comprimidos de placebo recubiertos con película de color blanco de mayor tamaño (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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.898

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

DOSIMETRÍA

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS