

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de acetato de clormadinona y 0,030 mg de etinilestradiol.

Excipiente (s) con efecto conocido: lactosa monohidrato 69,5 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película
Comprimido redondo, de color rosa pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción hormonal.

La decisión de prescribir Belara 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 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 diariamente, a la misma hora (preferiblemente por la noche), durante 21 días consecutivos, seguidos por un periodo de 7 días, durante el cual no se debe tomar ningún comprimido; la hemorragia por privación equivalente a la menstruación debe aparecer en los dos a cuatro días después de la administración del último comprimido. La toma del comprimido debe reanudarse una vez terminado el descanso de 7 días, usando el siguiente blister de Belara, independientemente de que la hemorragia haya cesado o no.

El comprimido recubierto con película se debe extraer del blister, eligiendo el que esté marcado con el día correcto de la semana y se debe tragar entero, con un poco de líquido

si es necesario. Los comprimidos deben tomarse diariamente siguiendo la dirección de la flecha.

Cómo iniciar la administración de los comprimidos recubiertos con película de Belara

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

El primer comprimido recubierto con película se debe tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de la hemorragia de la menstruación siguiente. Si el comprimido se ha tomado el primer día de la menstruación, la anticoncepción comienza el primer día de la administración y continúa durante los 7 días de descanso.

El primer comprimido 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 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.

Cambio de otro anticonceptivo hormonal a Belara

Cambio de otro anticonceptivo hormonal combinado

La paciente debe empezar a tomar Belara el día siguiente al intervalo de descanso habitual entre la toma de comprimidos o el día siguiente de finalizada la toma de los comprimidos de placebo de su anticonceptivo hormonal combinado previo.

Cambio de un progestágeno solo

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

Cambio de un implante o inyección de un anticonceptivo hormonal

Se puede empezar a tomar Belara 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 durante los primeros siete días.

Después de un aborto espontáneo o provocado en el primer trimestre

La administración de Belara 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 requiere otro método anticonceptivo de barrera.

Si la administración post-parto comienza pasados más de 28 días del mismo, se requiere otro método anticonceptivo 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 no deber ser tomado por mujeres en período de lactancia.

Después de suspender el uso de Belara

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

Administración irregular de un comprimido

Si la paciente ha olvidado tomar un comprimido recubierto con película y no han transcurrido **más de 12 horas** desde que olvidó tomar el anterior, no son necesarias otras medidas anticonceptivas. Deberá continuar la toma del comprimido de forma habitual.

Si han transcurrido **más de 12 horas** desde que olvidó tomar el comprimido, la protección anticonceptiva puede verse disminuida. La conducta a seguir en caso de olvido se rige por dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos más de 7 días.
2. Es necesario tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo – hipófisis- ovario.

Se debe tomar el último comprimido recubierto con película olvidado inmediatamente, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Los otros comprimidos recubiertos con película se deben tomar siguiendo su pauta habitual.

Adicionalmente, se debería usar otro método anticonceptivo de barrera, como un preservativo, durante los siete días posteriores. Si se olvidó de tomar los comprimidos en la semana 1 del ciclo y ha mantenido relaciones sexuales en los siete días previos al olvido de los comprimidos (incluyendo el intervalo de descanso entre la toma de comprimidos), debe considerar la posibilidad de haber quedado embarazada. Cuanto más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté del intervalo de descanso entre la toma de comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

Si el blister actual contiene menos de siete comprimidos, se debe comenzar con el siguiente blister de Belara, tan pronto como se termine el actual, es decir, no se debería dejar ningún intervalo entre blisters. Probablemente no aparecerá la hemorragia por privación normal hasta que haya terminado el blister; sin embargo, durante la administración del comprimido puede ocurrir con frecuencia hemorragia intermenstrual o manchado (spotting). Si no aparece la siguiente menstruación después de la toma del segundo blister, 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 toma del comprimido, la absorción puede ser incompleta y la contracepción 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.

Cómo retrasar una hemorragia por privación

Para retrasar un periodo, la paciente debe continuar con otro blister de Belara sin dejar ningún intervalo de descanso entre la toma de comprimidos. La prolongación de la toma puede mantenerse tanto tiempo como desee hasta que se acabe el segundo blister. Durante esta prolongación de la toma, la paciente puede experimentar hemorragia intermenstrual o manchado (spotting). A continuación se deja el intervalo de descanso habitual entre comprimidos de 7 días y se reanuda la toma regular de Belara.

Para cambiar el periodo a otro día de la semana al que la paciente está acostumbrada conforme a su ciclo actual, debe acortar el siguiente intervalo de descanso entre la toma

de comprimidos tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no aparezca una hemorragia por privación y de que experimente hemorragia intermenstrual o manchado (spotting) durante la toma de los comprimidos del siguiente blister (como ocurre cuando se retrasa un periodo).

4.3 Contraindicaciones

No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones. Belara deberá interrumpirse inmediatamente si aparece alguno de estos condicionantes durante su 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).
 - o Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
 - o 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.
 - o Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 - o 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).
 - o Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
 - o Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
 - o Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
 - o Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - o 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
- 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 desconocida.
- Hipersensibilidad al acetato de clormadinona, etinilestradiol 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)

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 con más 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 neoplasmas hepáticos. 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.

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.

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

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. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Belara con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con 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 combinados hormonales (<50 µg etinilestradiol) han mostrado que de cada 10.000 mujeres, entre 6 y 12 presentarán un TEV en un año.

De cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año.

Se desconoce todavía cuál es el riesgo de los AHC que contienen clormadinona comparado con los productos de riesgo mínimo.

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 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 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.

Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en

¹ Punto medio del intervalo 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

mujeres con otros factores de riesgo.	
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 v 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 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 con su médico en el caso de que adviertan cualquier posible síntoma de trombosis. Belara 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 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 mostró un ligero aumento del relativo riesgo (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 básico asociado a la edad. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años de edad, 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 ~~orales~~ hormonales. 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.

Con formato: Sin Resaltar

Otras condiciones médicas

- 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, el médico debería retirar Belara y tratar la hipertensión. El uso de Belara 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 ~~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 anticonceptivos hormonales combinados hasta que los valores de la función hepática

Con formato: Sin Resaltar

Con formato: Sin Resaltar

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 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.
- Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben 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 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 (ver también sección 4.3.)
- 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, 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). Un examen médico que se repetirá anualmente con el uso de Belara. 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 hormonales. 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.

Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la tromboembolia venosa y arterial, incluido el riesgo de Belara 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 tromboembolia.

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.

Eficacia alterada

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 4.5) o, muy raramente, las alteraciones metabólicas, pueden afectar la eficacia anticonceptiva.

Impacto en el control del ciclo

- Hemorragia intermenstrual y manchado (spotting)

Todos los anticonceptivos hormonales pueden causar hemorragia vaginal irregular, hemorragia intermenstrual 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 período de ajuste de aproximadamente tres ciclos. Si durante la administración de Belara 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 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 tiene lugar la hemorragia por privación. Ocasionalmente, y en particular durante los primeros meses de administración, la hemorragia por privación 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. Si Belara 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 plantas medicinales que contengan *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan) junto con Belara (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones del etinilestradiol, el estrógeno componente de Belara, 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 intermenstrual y provocar desórdenes en el ciclo y afectar a la eficacia anticonceptiva de Belara; concentraciones séricas elevadas de etinilestradiol pueden provocar un incremento en la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas.

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

Si se continúa con la administración del medicamento concomitante después de haberse finalizado los comprimidos del blister del AHC, se debe empezar el siguiente blister del AHC sin dejar el intervalo de descanso habitual entre la toma de comprimidos.

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 microsomales hepáticas, como antimicóticos derivados del imidazol (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.

Pruebas de laboratorio

Durante la administración de un AHC 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 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Belara 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, dicho tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Estudios epidemiológicos amplios no han 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. 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 (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 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 han mostrado que los efectos secundarios más frecuentes (>20%) fueron hemorragia intermenstrual, manchado, cefalea y molestias de mama. La pérdida de sangre irregular normalmente disminuye cuando se continúa tomando Belara.

b) Se han notificado los siguientes efectos secundarios después de la administración de Belara en un estudio clínico con 1.629 mujeres.

Frecuencia de RA / /clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a <1/1000)	Muy raras (< 1/10 000)
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad al medicamento incluyendo reacciones		

			alérgicas de la piel		
Trastornos psiquiátricos		ánimo deprimido, nerviosismo			
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, tromboembolismo venoso o arterial *	
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	urticaria, eczema, eritema, prurito, empeoramiento de la psoriasis, hipertrichosis	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, fibroadenoma de mama, candidiasis vaginal	aumento de las mamas, vulvovaginitis, menorragia, síndrome premenstrual	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		irritabilidad, fatiga, edema, aumento de peso	disminución de la libido, hiperhidrosis	aumento del apetito	

* ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Exploraciones complementarias		aumento de la presión sanguínea	cambios en los lípidos sanguíneos, incluida hipertrigliceridemia		
-------------------------------	--	---------------------------------	--	--	--

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas tras el uso de anticonceptivos **hormonalesorales** combinados que incluyen etinilestradiol 0,030 mg y acetato de clormadinona 2 mg:

- 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 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)

Ver la sección 4.4 para otras reacciones adversas graves, como cáncer cervical o de mama.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9 Sobredosis

No hay información sobre efectos tóxicos graves en caso de sobredosis. Pueden aparecer los siguientes síntomas: náuseas, vómitos y, en el caso de niñas, 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: combinaciones fijas de estrógenos y progestágenos. Código ATC: G03AA.

La administración continua de Belara 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 durante 2 años a 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 otros medicamentos 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 (CMA)

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 SVG (globulina transportadora de esteroides sexuales) o CBG (globulina transportadora de corticosteroides). En el organismo, el ACM 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-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.

Biotransformación

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 hormonales, 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

Núcleo del comprimido

lactosa monohidrato,
almidón de maíz,
povidona K30,
estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

hipromelosa 6mPa s,
lactosa monohidrato,
macrogol 6000,
propilenglicol,

talco,
dióxido de titanio (E171),
óxido de hierro rojo (E172).

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 o Polipropileno/Aluminio con 1 x 21 comprimidos recubiertos con película

Blister de PVC/PVDC/Aluminio o Polipropileno/Aluminio. Envase con 3 x 21 comprimidos recubiertos con película

Blister de PVC/PVDC/Aluminio o Polipropileno/Aluminio. Envase con 6 x 21 comprimidos recubiertos con película

Blister de PVC/PVDC/Aluminio o Polipropileno/Aluminio. Envase con 13 x 21 comprimidos recubiertos con película

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, Hungría

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.905

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

Julio 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2014

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