EXLUTON®
linestrenol

APRESENTAÇÕES
Comprimidos de
- 0,5 mg em embalagem com 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
EXLUTON® 0,5 mg:
Cada comprimido contém 0,5 mg de linestrenol.
Excipientes: amido, amilopectina, estearato de magnésio e lactose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia anticonceptiva de EXLUTON® foi pesquisada em um grande estudo clínico multicêntrico. EXLUTON® demonstrou um índice de Pearl de 0,9 (29 casos de gravidez em 37.405 ciclos), excluindo casos de não-cumprimento ao protocolo clínico (> 4 pílulas esquecidas).[1]

Referência bibliográfica:
[1]Scientific Development Group Release Report 261, 1973. Voerman J. Final evaluation of EXLUTON®.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades farmacodinâmicas
EXLUTON® é uma pílula do tipo progestagênio isolado, contendo o progetagênio linestrenol como substância ativa (classe ATC G03A C02).
Como outras pílulas com progestagênio isolado, EXLUTON® é mais adequado para uso durante a amamentação e para mulheres que não podem ou não querem usar estrogênios. No organismo, o linestrenol é convertido em seu metabólito biologicamente ativo, a noretisterona, que se liga aos receptores da progesterona nos órgãos-alvos (por exemplo, miométrio).
O efeito anticonceptivo de EXLUTON® é atingido principalmente pelo aumento da viscosidade do muco cervical, que, assim, reduz a penetração do esperma. Outros efeitos incluem a receptividade diminuída do endométrio ao ovócito e à alteração do transporte através da tuba uterina. Além disso, a ovulação é inibida em 70% das mulheres tratadas com EXLUTON®, devido à ausência do pico de LH na metade do ciclo e pela ausência de uma elevação da progesterona lútea. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos e nem sobre a hemostasia. A eficácia anticonceptiva de EXLUTON® se aproxima daquela dos anticoncepcionais orais combinados, desde que os comprimidos sejam administrados de acordo com as instruções de uso. Em comparação com as pílulas combinadas, pode ocorrer mais sangramento irregular com EXLUTON®, ao mesmo tempo em que pode ocorrer ausência de menstruação. Geralmente, após um período de adaptação, o padrão de sangramento com o medicamento é aceitável.

Propriedades farmacocinéticas
O linestrenol (LIN) é uma pró-droga e é metabolizada em seu metabólito farmacologicamente ativo, a noretisterona (NET).
Absorção – após a dose oral de EXLUTON®, o LIN é rapidamente absorvido e convertido em NET. Os picos dos níveis plasmáticos são atingidos 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido e a biodisponibilidade absoluta da NET é de cerca de 64%.
Distribuição – 96% da NET liga-se a proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina (61%) e em menor extensão à SHBG (globulina transportadora do hormônio sexual) (35%).
Metabolismo – a fase I do metabolismo do LIN inclui uma 3-hidroxilação e subsequentemente uma desidrogenação. O metabólito ativo NET é então reduzido; os produtos de degradação são conjugados a sulfatos e glucuronídeos.
Eliminação – a NET é eliminada com uma meia-vida de aproximadamente 15 horas. A depuração plasmática é de aproximadamente 0,6 litros por hora. A excreção de LIN e seus metabólitos é feita pela urina (predominantemente como glucuronídeos e sulfatos e em menor extensão sob forma inalterada) e fezes. A proporção da excreção urinária-fecal é de 1,5:1.

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos de reprodução em coelhos mostraram que a exposição a doses elevadas de linestrenol durante a organogênese induz anormalidades no sistema nervoso central. Por outro lado, estudos toxicológicos não revelaram quaisquer efeitos a não ser aqueles devidos às propriedades hormonais do linestrenol. Até o presente, os efeitos observados em estudos em animais não foram confirmados em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Anticoncepcionais só de progestagênio não devem ser usados na presença de quaisquer das condições a seguir.

Se quaisquer dessas condições ocorrerem pela primeira vez durante o uso de EXLUTON®, o produto deve ser descontinuado imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:

- distúrbio tromboembólico venoso ativo.
- hepatopatia grave ou história dessa condição enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- malignidades sensíveis a esteroides sexuais confirmadas ou suspeitas.
- sangramento vaginal não diagnosticado.
- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente do EXLUTON®.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que estejam grávidas.

Se ocorrer gravidez, o tratamento com EXLUTON® deve ser interrompido imediatamente. Estudos em animais mostraram que doses muito elevadas de substâncias progestagênicas podem causar masculinização de fetos femininos. Estudos epidemiológicos extensos mostraram que não há aumento do risco de má formações nas crianças nascidas de mães que usaram AHCO antes da gestação, nem efeitos teratogênicos quando o AHCO foi tomado inadvertidamente durante o início da gestação. Embora isso provavelmente também se aplique a todos os anticoncepcionais orais, não está claro se também é o caso de EXLUTON®.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se quaisquer dos fatores de risco/condições mencionados a seguir estiverem presentes, os benefícios do uso de progestagênios devem ser avaliados contra possíveis riscos para cada mulher, individualmente, e discutidos com ela antes que a mesma decida usar EXLUTON®.

No caso de agravamento, exacerbação ou ocorrência pela primeira vez de quaisquer dessas condições, a usuária deve contatar o médico, que deve decidir se o uso de EXLUTON® deverá ser descontinuado.

• O risco de câncer de mama aumenta, em geral, com o aumento da idade. Durante o uso de anticoncepcionais orais, o risco de ter câncer de mama diagnosticado é levemente aumentado. Esse risco aumentado desaparece gradualmente em 10 anos após a descontinuação do uso de anticoncepcionais orais e não está relacionado ao tempo de uso, mas à idade da mulher quando utilizava o anticoncepcional oral. O número esperado de casos diagnosticados por 10.000 mulheres que usam anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHCOs) (até 10 anos após a descontinuação do uso) em relação às que nunca usaram durante o mesmo período, foi calculado para os respectivos grupos etários e são apresentados na tabela a seguir:

Faixa etária	Casos esperados em usuárias de AHCOs	Casos esperados em não-usuárias
16-19 anos	4,5	4
20-24 anos	17,5	16
25-29 anos	48,7	44
30-34 anos	110	100
35-39 anos	180	160
40-44 anos	260	230

O risco em usuárias de anticoncepcionais só de progestagênio é possivelmente de magnitude semelhante àquele associado com anticoncepcionais orais combinados.

Entretanto, para esses anticoncepcionais só de progestagênio, a evidência é menos conclusiva. Comparado ao risco de ter câncer de mama em algum momento da vida, o aumento do risco associado aos anticoncepcionais orais é baixo. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de anticoncepcional oral tendem a ser menos avançados do que naquelas que não usaram anticoncepcional oral. O aumento do risco observado nas usuárias de anticoncepcional oral pode ser devido ao diagnóstico precoce, a efeitos biológicos do anticoncepcional oral ou à combinação dos dois.

• Uma vez que o efeito biológico dos progestagênios no câncer de fígado não pode ser excluído, deve-se avaliar individualmente a relação risco/benefício na mulher com câncer de fígado.

• Quando ocorrer distúrbio agudo ou crônico da função hepática, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para exame e orientação.

• Se uma hipertensão arterial mantida se desenvolver durante o uso de EXLUTON®, ou se um aumento significativo na pressão sanguínea não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, a descontinuação de EXLUTON® deve ser considerada.
• Investigações epidemiológicas associaram o uso de COs combinados com uma maior incidência de tromboembolia venosa (TEV, trombose venosa profunda e embolia pulmonar). Embora a relevância clínica desse achado para o desogestrel, usado como anticoncepcional na ausência de um componente estrogênico seja desconhecida, EXLUTON® deve ser descontinuado em caso de um evento de trombose. A descontinuação de EXLUTON® deve, também, ser considerada em caso de imobilização prolongada devido a cirurgia ou doença. Mulheres com história de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência.
• A proteção com pílulas contendo apenas progestagênio contra gestação ectópica não é tão boa quanto com os anticoncepcionais orais combinados, e tem sido associada com ocorrência frequente de ovulações durante o uso de pílulas com progestagênio isolado. Fatores de risco adicionais para gestação ectópica incluem os antecedentes de gestação ectópica e dano tubário decorrente de infecção ou cirurgia. Se ocorrer gestação apesar do uso de EXLUTON®, o médico deve excluir a gestação extrauterina. Além disso, em caso de amenorreia ou dor abdominal, a possibilidade de gestação ectópica deve ser incluída no diagnóstico diferencial.
• Pode ocorrer, ocasionalmente, cloasma especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto usarem EXLUTON®.
• Embora os progestagênios possam apresentar efeito sobre a resistência periférica à insulina e a tolerância à glicose, não há evidência da necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas usando anticoncepcionais só de progestagênio. Entretanto, mulheres diabéticas devem ser cuidadosamente observadas enquanto usarem anticoncepcionais só de progestagênio.
• As seguintes condições foram relatadas durante a gravidez e durante uso de esteroide sexual, mas a associação com o uso de progestagênios não foi estabelecida: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculo biliar; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome urêmica-hemolítica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada à otosclerose, angioedema (hereditário).
• EXLUTON® contém menos de 50 mg de lactose e, portanto, não deve ser administrado a pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à lactose, à deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glicose-galactose.

Consultas e exames médicos
Antes da prescrição, deve ser conhecida a história clínica completa e recomenda-se um exame ginecológico completo para excluir a presença de gravidez. Distúrbios de sangramento, como oligomenorreia e amenorreia, devem ser investigados antes da prescrição. O intervalo entre os exames depende das circunstâncias individualmente. Se o produto prescrito puder influenciar uma doença manifesta ou latente (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"), os exames de controle devem ser feitos de modo apropriado.
Mesmo quando EXLUTON® é tomado regularmente, podem ocorrer distúrbios de sangramento (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Alterações no padrão de sangramento"), que, se forem muito frequentes e irregulares, deve-se considerar outro método anticonceptivo. Se os sintomas persistirem, deve ser excluída causa orgânica. O controle da amenorreia durante o uso deve ser considerado se os comprimidos não tiverem sido tomados de acordo com as instruções e pode incluir teste de gravidez. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer gravidez.
As mulheres devem ser informadas de que EXLUTON® não protege contra HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia
A eficácia das pílulas só de progestagênio pode ser reduzida no caso de esquecimento de tomar os comprimidos (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como proceder caso a mulher esqueça de tomar o comprimido"), distúrbios gastrintestinais (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Recomendações em caso de distúrbio gastrintestinais") ou de utilização de medicamentos concomitantes (ver item "6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Alterações no padrão de sangramento vaginal
Durante o uso de anticoncepcionais só de progestagênio, pode ocorrer sangramento vaginal mais frequente ou de duração mais longa em algumas mulheres, enquanto em outras o sangramento pode ser esporádico ou totalmente ausente. Essas alterações podem ser uma razão para que a mulher rejeite o método ou não cumpra a prescrição. O aconselhamento cuidadoso às mulheres que optaram pelo uso de EXLUTON® pode melhorar a aceitação do padrão de sangramento. A avaliação do sangramento vaginal deve ser feita quando necessária e pode incluir exame que afaste malignidade ginecológica ou gravidez (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Consultas e exames médicos").

Desenvolvimento folicular
Como acontece com todos os anticoncepcionais hormonais de baixa dosagem, o desenvolvimento folicular ocorre e, ocasionalmente, pode continuar a se desenvolver além do tamanho que poderia atingir num ciclo normal. Geralmente, esses folículos aumentados desaparecem espontaneamente. Frequentemente são assintomáticos e, em alguns casos, estão associados a dor abdominal leve. Raramente requerem intervenção cirúrgica.

Pacientes idosas
EXLUTON® é medicamento de uso exclusivo em pacientes em idade gestacional. Não se destina a uso em pacientes com idade ≥ 60 anos.

Lactação
Semelhantemente a outros anticoncepcionais só de progestagênio, EXLUTON® não influencia na produção ou na qualidade do leite materno, mas uma pequena quantidade de progestagênio é excretada no leite. A quantidade de linestrenol e dos metabólitos excretados no leite é de cerca de 0,14% da dose diária administrada, mas não foram relatados efeitos adversos sobre o crescimento e desenvolvimento do lactente.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas
Considerando o perfil farmacodinâmico de EXLUTON®, não é previsto que o produto apresente, ou que apenas apresente influência desprezível, sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações entre anticoncepcionais orais e outros medicamentos podem ocasionar sangramentos inesperados e/ou falha na anticoncepção. Não foram realizados estudos de interação específicos com EXLUTON®. As interações a seguir foram relatadas na literatura (principalmente com anticoncepcionais combinados, mas, ocasionalmente, também com anticoncepcionais só de progestagênio).
Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos indutores de enzimas microssomais, resultando em aumento da depuração dos hormônios sexuais [tais como hidantoínas (por ex., fenitoína), barbituratos (por ex., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina; e possivelmente interações com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelfinavir, griseofulvina e produtos contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).
Mulheres em tratamento com quaisquer das drogas anteriormente mencionadas devem ser orientadas a associar, temporariamente, um método de barreira em conjunto com o EXLUTON®, ou a optar por outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser utilizado, durante o tempo de administração concomitante da droga e por 28 dias após sua descontinuação.
Durante o tratamento com carvão medicinal, a absorção do esteroide do comprimido pode ser reduzida e assim também, a eficácia anticonceptiva. Nessas circunstâncias, as orientações devem ser iguais àquelas para esquecimento da ingestão de comprimidos.
Os anticoncepcionais hormonais podem interferir com o metabolismo de outras substâncias. Consequentemente, as concentrações plasmáticas e tissulares podem ser afetadas. (por ex., ciclosporina).
Obs.: Deve-se consultar a bula de medicamentos administrados concomitantemente para identificar potenciais interações.

Testes laboratoriais
Dados obtidos com anticoncepcionais orais combinados mostraram que os esteroides anticoncepcionais podem influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tireoide, função adrenal e renal, níveis séricos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina transportadora de corticosteroides e frações de lípide/lipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidrato e de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro dos limites de normalidade. Não se sabe em que extensão isso também se aplica a anticoncepcionais de progestagênio isolado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conserve EXLUTON® em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

EXLUTON® é um comprimido branco, redondo, achatado, com bordas chanfradas, com 4,5 mm de diâmetro, com inscrições TT/2 de um lado e Organon do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Os comprimidos devem ser administrados diariamente com um pouco de líquido, se necessário, preferencialmente no mesmo horário, na ordem indicada pelas setas impressas na cartela. Deve-se tomar um comprimido ao dia durante 28 dias consecutivos. Cada cartela subsequente deve ser iniciada imediatamente após o término da anterior.

Como iniciar o EXLUTON®

Sem ter utilizado qualquer anticoncepcional hormonal (no último mês)

Tomar o comprimido no 1º dia do ciclo menstrual natural (isto é, no primeiro dia da menstruação). Também é permitido iniciar entre o 2º e o 5º dia, mas durante o primeiro ciclo, recomenda-se utilizar, também, um método anticonceptivo de barreira nos primeiros 7 dias de tratamento.

Troca de um anticoncepcional hormonal combinado [anticoncepcional hormonal oral combinado (AHCO), anel vaginal ou adesivo transdérmico]

A mulher deve iniciar EXLUTON® preferivelmente no dia seguinte ao da tomada do último comprimido ativo (o último comprimido contendo substâncias ativas), ou no dia da retirada do anel vaginal ou do adesivo. Nesses casos, não é necessária a utilização de um método anticonceptivo adicional.

Troca de um medicamento à base de progestagênio isolado (minipílula, injeção, implante) ou sistema intrauterino que libera progestagênio (SIU)

A troca da minipílula por EXLUTON® pode ser feita em qualquer dia. No caso de implante ou SIU, a troca deve ser feita no dia da retirada do mesmo e, no caso de medicamento injetável, no dia em que seria administrada a próxima injeção. Não é necessária a utilização de um método anticonceptivo adicional.

Após aborto no primeiro trimestre de gestação

Pode-se iniciar imediatamente. Nesse caso, não há necessidade da utilização de um método anticonceptivo adicional.

Após o parto ou pós-aborto no segundo trimestre de gestação

Para lactantes, ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação".

As mulheres devem ser orientadas a iniciar EXLUTON® entre 21 a 28 dias após o parto ou aborto no segundo trimestre. Quando iniciar depois desse período, a mulher deve ser orientada a utilizar durante os primeiros 7 dias de tratamento, também, um método de barreira para evitar a gravidez. No entanto, se a mulher já tiver tido alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se afastar a possibilidade de gravidez antes de iniciar o EXLUTON®, ou então, deve-se esperar que ocorra a primeira menstruação.

Como proceder caso a mulher esqueça de tomar o comprimido

A proteção anticonceptiva pode ser reduzida se houver um intervalo maior que 27 horas entre dois comprimidos. Se a mulher estiver menos de 3 horas atrasada para tomar qualquer comprimido, o comprimido esquecido deve ser tomado assim que lembrado e o próximo comprimido deve ser tomado no horário habitual. Caso a mulher esteja atrasada mais de 3 horas, deverá seguir a orientação anterior e também utilizar um método anticonceptivo adicional durante os próximos 7 dias. Caso sejam esquecidos comprimidos na primeira semana de uso de EXLUTON® e a mulher tiver tido relações sexuais na semana anterior ao esquecimento, deve ser considerada a possibilidade de gravidez.

Recomendações em caso de distúrbios gastrintestinais

Caso ocorram distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa, sendo necessárias medidas anticonceptivas adicionais. Se ocorrerem vômitos dentro de 3-4 horas após a administração dos comprimidos, a absorção pode não ser completa. Nesse caso, a recomendação para comprimidos esquecidos é aplicável (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como proceder caso a mulher esqueça de tomar o comprimido").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em mulheres usando anticoncepcionais orais (combinados) foram relatados vários efeitos indesejáveis (graves). Estes incluem distúrbios tromboembólicos venosos e arteriais, tumores dependentes de hormônios (por ex., câncer de mama) e cloasma, alguns dos quais são discutidos com mais detalhes no item sobre "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES".

Outras reações adversas que foram relatadas em usuárias de anticoncepcionais hormonais, mas para as quais a associação não foi confirmada nem afastada, são:

Classe de Órgão e Sistema (MedDRA)*	Reações adversas
Investigações	Aumento do peso; diminuição do peso
Distúrbios do sistema nervoso central	Cefaleia, enxaqueca
Distúrbios oculares	Intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrintestinais	Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Exantema, urticária, eritema nodoso, eritema multiforme, cloasma
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Retenção de líquido

Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Secreção vaginal, amenorreia, menstruação irregular, sensibilidade mamária, dor mamária, aumento das mamas, secreção mamária
Distúrbios psiquiátricos	Humor depressivo, alterações do humor, libido diminuída, libido aumentada

*MedDRA versão 10.0

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há relatos de danos graves decorrentes de superdose. Considerando que a toxicidade do linestrenol é muito baixa, não se espera o aparecimento de sintomas tóxicos graves com EXLUTON® quando vários comprimidos forem ingeridos simultaneamente. Os sintomas que, possivelmente, podem ocorrer nesse caso são náusea, vômito e, em meninas, leve sangramento vaginal. Não há antídotos e, caso seja adequado, pode-se administrar tratamento sintomático, a critério médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

MS 1.0171.0083
Farm. Resp.: Cristina Matushima – CRF-SP nº 35.496

RA 0381 P3 (ref 3.0)
RA 0381 OS S3 (ref 3.0)
BU 01_Exluton_VPS

Registrado e Fabricado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 – Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough
0800-7042590
centralderelacionamento@spcorp.com

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/05/2013.

Organon é marca registrada do grupo Schering-Plough