

**EXLUTON® 0,5 mg Comprimidos**

(Linestrenol)

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

Exluton 0,5 mg Comprimidos

**2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 0,5 mg de linestrenol.

Lactosa c.s.p 50.00 mg

Para excipientes ver punto 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos de color blanco, redondos, chatos y de bordes biselados. Codificado TT por encima de 2 en un lado y ORGANON \* en el reverso.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Anticoncepción.

**4.2 Posología y modo de administración****4.2.1 ¿Cómo tomar Exluton?**

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días, aproximadamente a la misma hora, con la cantidad de líquido necesaria.

Se debe tomar un comprimido diario durante 28 días consecutivos. Cada envase nuevo se inicia inmediatamente después de finalizar el envase anterior.

**4.2.2 ¿Cuándo se inicia Exluton?**

*Sin uso de anticonceptivos hormonales (durante el mes precedente)*

La ingesta de comprimidos debe comenzar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de menstruación). Se pueden comenzar los días 2-5, pero en el primer ciclo se recomienda el uso de un método de barrera durante los primeros 7 días en que se ingieran los comprimidos.

*Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)*

La mujer deberá comenzar a tomar Exluton al día siguiente de haber tomado el último comprimido activo (el último comprimido que contiene la sustancia activa), o en el día de retiro de su anillo vaginal, o parche). En este caso no es necesario el uso de un método anticonceptivo adicional.

*Cambio de un método con progestágeno sólo (mini píldora, inyección, implante o de un sistema intrauterino [SIU] con liberación de progestágeno)*

La ingesta puede comenzar cualquier día cuando las mujeres cambian de una mini píldora (en el caso de implante o SIU el día de su extracción, y en el caso de inyectable, cuando la siguiente inyección deba ser administrada. En todos los casos se deberá recomendar a la mujer el uso

adicional de un método de barrera durante los primeros 7 días en los que se ingieren los comprimidos.

*Luego de un aborto en el primer trimestre*

La mujer puede comenzar inmediatamente, no es necesario el uso de un método anticonceptivo adicional.

*Luego del parto o de un aborto en el segundo trimestre*

Para mujeres en período de lactancia ver sección 4.6

Se deberá recomendar a las mujeres que comiencen a tomar los comprimidos el día 21 a 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Cuando el inicio de la ingesta sea posterior, se deberá recomendar a la paciente que utilice además un método de barrera durante los primeros 7 días de la ingesta de comprimidos. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, se deberá excluir la posibilidad de un embarazo antes del inicio real del uso de Exluton o la mujer debe esperar hasta su primera menstruación.

**4.2.3 Omisión de comprimidos**

La protección anticonceptiva puede disminuir si han transcurrido más de 27 horas entre dos comprimidos. Si la usuaria se retrasa menos de 3 horas en la ingesta de cualquier comprimido, el comprimido omitido deberá ser tomado en cuanto lo recuerde y el siguiente comprimido deberá ser tomado a la hora habitual. Si han transcurrido más de 3 horas, la mujer deberá seguir la misma recomendación pero además utilizar un método de barrera adicional durante los 7 días siguientes de ingesta de comprimidos. Si se omitieron comprimidos durante la primera semana de uso y la mujer ha tenido relaciones sexuales durante la semana precedente a la omisión de los comprimidos, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo.

**4.2.4 Recomendación en el caso de trastornos gastrointestinales**

En caso de un trastorno gastrointestinal severo, la absorción puede no ser completa y se deberán tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si los vómitos ocurren dentro de las 3-4 horas siguientes a la ingesta de comprimidos, se aplica la recomendación sobre omisión de comprimidos como se indica en la sección 4.2.3. Si la mujer no desea cambiar el esquema normal de ingesta de comprimidos, debe tomar el(los) comprimido(s) adicional(s) necesario(s) de otro envase.

**4.3 Contraindicaciones**

No se deberán utilizar anticonceptivos con progestágeno sólo en presencia de cualquiera de las condiciones enumeradas a continuación. En el caso de que cualquiera de las condiciones aparezca por primera vez durante el uso de Exluton, el producto deberá ser discontinuado inmediatamente.

- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Tromboembolismo venoso activo.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Tumores progestágeno-dependientes.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de Exluton.
- Enfermedad cardiovascular en actividad.

- Infarto del miocardio.
- Accidente cerebrovascular.
- Hipertensión arterial grave.
- Psicosis puerperal.
- Síndrome de Rotor y Dubin Jhonson.
- Tumores estrógeno-dependientes.
- Migrañas muy intensas.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos sensibles a los esteroides sexuales.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

##### 4.4.1 Advertencias

El tratamiento debe interrumpirse si los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático son anormales. En presencia de cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de progestágenos deberán ser evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida comenzar a utilizar Exluton. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas condiciones, la mujer deberá comunicarse con su médico. El médico luego deberá decidir si discontinuar o no el uso de Exluton.

- En general el riesgo de cáncer de mama aumenta con el avance de la edad. Durante el uso de anticonceptivos orales (AOs), el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama aumenta ligeramente. Este mayor riesgo desaparece gradualmente dentro de los 10 años posteriores a la discontinuación del AO y no está relacionado con el tiempo de uso, sino con la edad de la mujer durante el uso de AO. Se calculó la cantidad esperada de casos diagnosticados cada 10.000 mujeres que usan AOs combinados (hasta 10 años después de su interrupción) con respecto a quienes nunca los utilizaron, durante el mismo período, para los respectivos grupos etarios y se presenta en la siguiente tabla.

| Grupo etario | Casos esperados en usuarias de AOs combinados | Casos esperados en no usuarias |
|--------------|---|--------------------------------|
| 16-19 años   | 4,5   | 4                              |
| 20-24 años   | 17,5  | 16                             |
| 25-29 años   | 48,7  | 44                             |
| 30-34 años   | 110   | 100                            |
| 35-39 años   | 180   | 160                            |
| 40-44 años   | 260   | 230                            |

En usuarias de píldoras con progestágeno sólo (POPs), incluido Exluton, la magnitud del riesgo puede ser similar a la asociada con los AOs combinados. Sin embargo, para las POPs, la evidencia es menor concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de mama en algún momento, el mayor riesgo asociado con los AOs es bajo. Los casos de cáncer de mama diagnosticados tienden a estar

menos avanzados que en aquellas que no han utilizado AOs. El mayor riesgo en usuarias de AOs puede deberse a un diagnóstico más temprano, a los efectos biológicos de la píldora o a una combinación de ambos. Debido a que no puede excluirse un efecto biológico, se deberá realizar una evaluación individual de la relación riesgo/beneficio en las mujeres con cáncer de mama preexistente y en las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama durante el uso de Exluton.

- Debido a que no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer de hígado, en las mujeres con cáncer de hígado se deberá hacer una evaluación individual de la relación riesgo/beneficio.
- Cuando ocurren trastornos agudos o crónicos de la función hepática, la mujer debe ser remitida a un especialista para realizar el examen y hacer las recomendaciones.
- Si se desarrolla una hipertensión sostenida durante el uso de Exluton, o si se produce un incremento significativo en la presión arterial durante la administración de Exluton que no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción de Exluton.
- Los estudios epidemiológicos han asociado el uso de AOs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (VTE, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). Si bien no existe evidencia de la relevancia clínica de este hallazgo para el linestrenol utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, se deberá discontinuar el uso de Exluton en el caso de una trombosis. También se deberá considerar la discontinuación de Exluton en el caso de inmovilización prolongada debido a una cirugía o enfermedad. Se deberá informar a las mujeres con antecedentes de tromboembolismo que existe la posibilidad de recurrencia.
- La protección de las píldoras con progestágeno sólo contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los anticonceptivos orales combinados y su uso ha estado asociado con ovulaciones frecuentes. Otros factores de riesgo para embarazo ectópico incluyen antecedentes de embarazo ectópico y daño tubárico por infección o cirugía. En el caso de producirse un embarazo a pesar del uso de Exluton, el médico deberá excluir un embarazo extrauterino. Además, en el caso de amenorrea o dolor abdominal se deberá incluir la posibilidad de un embarazo ectópico en el diagnóstico diferencial.
- Ocasionalmente puede ocurrir cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de Exluton.
- Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan píldoras con progestágeno sólo. Sin embargo, las pacientes diabéticas deberán ser monitoreadas cuidadosamente durante la ingesta de píldoras con progestágeno sólo.
- Tanto durante el embarazo como con el uso de esteroides sexuales se han informado las siguientes condiciones, aunque no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otoesclerosis.

- Exluton contiene menos de 50 mg de lactosa y por lo tanto no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, a deficiencia de lactasa de Lapp, o malabsorción de glucosa-galactosa.

**Precauciones durante su uso:** Realizar control periódico de funcionalismo hepático.

Pacientes con diabetes, hipotiroidismo, epilepsia, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis superficial a repetición, hipertensión arterial, anemia de células falciformes, porfirias, cefaleas habituales, hiperlipidemia, depresión, disfunción renal.

#### **4.4.2 Examen médico/consultas**

Antes de la prescripción se deberá confeccionar una historia clínica completa y se recomienda realizar un examen ginecológico completo para excluir un embarazo. También se deberán investigar los trastornos hemorrágicos, como la oligomenorrea y la amenorrea. El intervalo entre los controles depende de las circunstancias de cada caso individual. Si el producto prescrito pudiera incidir en una enfermedad latente o manifiesta (ver sección 4.4.1), los exámenes de control deberán ser programados en consecuencia. A pesar del hecho de que Exluton se toma de manera regular, pueden ocurrir alteraciones del sangrado (ver sección 4.4.4). Si el sangrado es muy frecuente e irregular, se deberá considerar el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, se deberá excluir una patología subyacente. El tratamiento de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se han tomado o no de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo. En el caso de embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento. Se deberá advertir a las pacientes que Exluton no brinda protección contra el VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

#### **4.4.3 Disminución de la eficacia**

La eficacia de las píldoras con progestágeno puede disminuir en el caso de omisión de comprimidos (Sección 4.2.3), trastornos gastrointestinales (Sección 4.2.4) o el uso de medicación concomitante (Sección 4.5).

#### **4.4.4 Cambios en el patrón de sangrado vaginal**

Durante el uso de un anticonceptivo con progestágeno sólo, el sangrado vaginal puede volverse más frecuente o más prolongado en algunas mujeres, mientras que en otras el sangrado puede volverse incidental o estar totalmente ausente. Frecuentemente estos cambios son una razón para que las mujeres rechacen el método o no lo cumplan. La aceptación del patrón de sangrado puede mejorar si la mujer que ha elegido usar Exluton es asesorada cuidadosamente en este sentido. La evaluación del sangrado vaginal deberá efectuarse sobre una base ad hoc y puede incluir un examen para excluir malignidad o embarazo (ver Sección 4.4.2)

#### **4.4.5 Desarrollo folicular**

Con todos los anticonceptivos hormonales en dosis bajas se produce un desarrollo folicular y ocasionalmente el folículo puede continuar creciendo más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Por lo general estos folículos agrandados desaparecen espontáneamente. Con frecuencia, son asintomáticos; en algunos casos están asociados con dolor abdominal leve. Rara vez requieren intervención quirúrgica.

## 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

### 4.5.1 Interacciones

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otras drogas pueden resultar en sangrado por disrupción y/o fracaso de la anticoncepción. No se han realizado estudios de interacción específicos con Exluton. En la literatura se informaron las siguientes interacciones (principalmente con anticonceptivos combinados pero en ocasiones también con anticonceptivos con progestágeno sólo).

*Metabolismo hepático:* Pueden ocurrir interacciones con drogas que inducen enzimas microsomales, que pueden resultar en un aumento del clearance de las hormonas sexuales (como las hidantoínas, (por ejemplo: fenitoína), barbitúricos (por ejemplo: fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelfinavir, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Las mujeres que reciben tratamiento con cualquiera de estas drogas deberán utilizar temporalmente un método de barrera además de Exluton o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera deberá ser utilizado durante la administración concomitante de la droga y los 28 días siguientes a su discontinuación.

Durante el tratamiento con carbón medicinal puede disminuir la absorción del esteroide del comprimido, y por lo tanto también la eficacia anticonceptiva. Si la ingesta de carbón medicinal tiene lugar dentro de las 3 horas posteriores a la ingesta de comprimidos, la absorción puede no ser completa. En dicho caso, se aplica la recomendación para omisión de comprimidos de la sección 4.2.3.

Los anticonceptivos orales pueden interferir con el metabolismo de otras drogas. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ser afectadas (por ejemplo: la ciclosporina).

NOTA: Se deberá consultar la información para prescribir de las medicaciones concomitantes para identificar posibles interacciones.

### 4.5.2 Pruebas de laboratorio

Los datos obtenidos con los AOs combinados han revelado que los esteroides anticonceptivos pueden incidir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorios, incluido los parámetros corticoesteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal. Se desconoce en qué grado esto también se aplica a los anticonceptivos de progestágeno sólo.

## 4.6 Embarazo y lactancia

Exluton no deberá ser utilizado durante el embarazo. En el caso de embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con Exluton. Los estudios en animales han demostrado que dosis muy altas de sustancias progestogénicas pueden causar masculinización de fetos femeninos.

Estudios epidemiológicos extensos no han revelado un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en niños de mujeres que tomaron AOs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando se utilizaron AOs accidentalmente durante el principio del embarazo. Hasta el momento no hay datos epidemiológicos relevantes disponibles con respecto al uso de POPs durante el embarazo.

De modo similar a otros anticonceptivos con progestágeno sólo, Exluton no afecta la producción ni la calidad de la leche materna. Sin embargo, una pequeña cantidad de progestágeno se excreta en la leche. La cantidad de linestrenol y metabolitos excretados en la leche es de alrededor del 0,14 % de la dosis diaria administrada, pero no se han informado efectos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo de los lactantes.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria**

Sobre la base del perfil farmacodinámico, se espera que la influencia de Exluton sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria sea mínima o inexistente.

**4.8 Efectos no deseados**

Los efectos no deseados más serios asociados con el uso de Exluton se listan en la sección 4.4. En la tabla siguiente se listan otros efectos colaterales que han sido informados con Exluton o con anticonceptivos hormonales en general. Los efectos colaterales más frecuentemente informados en los estudios clínicos realizados con Exluton, incluyen sangrado irregular, sensibilidad dolorosa en las mamas, cambios en el estado de ánimo, náuseas y cefalea, que ocurren en alrededor de la mitad de las mujeres que utilizan Exluton durante el primer ciclo de tratamiento y disminuyen aproximadamente al 30% en el ciclo 12. En mujeres en período de lactancia, el 28% experimentó efectos colaterales durante el primer ciclo, porcentaje que disminuyó al 5% después del ciclo 12%.

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Mama                     | Sensibilidad dolorosa, dolor, agrandamiento, secreción;  |
| Sistema nervioso central | Cefalea, migraña, cambios en la libido, estado de ánimo depresivo / cambios en el estado de ánimo; |
| Sistema gastrointestinal | Náuseas, vómitos y otros síntomas gastrointestinales   |
| Piel                     | Trastornos cutáneos raros (por ej., erupción, eritema nodoso, eritema multiforme);                 |
| Urogenitales             | Sangrado irregular, cambios en la secreción vaginal;   |
| Ojos                     | Intolerancia a los lentes de contacto;   |
| Varios                   | Retención de líquido, cambios en el peso corporal, reacción de hipersensibilidad.                  |

#### 4.9 Sobredosis

No se han informado efectos nocivos serios por sobredosis. Debido a que la toxicidad del linestrenol es muy baja, no se prevén síntomas serios tóxicos con Exluton cuando se toman simultáneamente varios comprimidos. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y, en mujeres jóvenes, sangrado vaginal leve. No existen antídotos y el tratamiento deberá ser sintomático.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Exluton es una píldora con progestágeno sólo, que contiene el progestágeno linestrenol (Clase ATC G03A C02).

Al igual que otras píldoras con progestágeno sólo, el uso de Exluton es más adecuado durante la lactancia y en mujeres que no pueden o no quieren usar estrógenos.

En el organismo, el linestrenol se convierte en el metabolito biológicamente activo noretisterona, que se une a los receptores de progesterona en los órganos blanco (por ej., el miometrio). El efecto anticonceptivo de Exluton se logra principalmente aumentando la viscosidad del moco cervical, lo cual reduce la penetración de los espermatozoides. Otros efectos incluyen disminución de la receptividad del endometrio para el óvulo y alteración del transporte a través de las trompas. Además, en alrededor del 70% de las mujeres se observa inhibición de la ovulación, demostrada por la ausencia del pico de LH en la mitad del ciclo y un aumento de la progesterona lútea. No se han observado efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de los carbohidratos, el metabolismo de los lípidos ni la hemostasia.

La eficacia anticonceptiva de Exluton es similar a la de los AOs combinados, siempre que los comprimidos se tomen de acuerdo con las instrucciones de uso. En comparación con la píldora combinada, con Exluton puede ocurrir un sangrado más irregular, mientras que accidentalmente puede faltar un período. Por lo general, después de un periodo de adaptación, el patrón de sangrado con el producto es aceptable.

#### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El linestrenol (LIN) es una prodroga y es metabolizada en el metabolito farmacológicamente activo noretisterona (NET).

##### *ABSORCIÓN*

Después de la administración oral de Exluton, el LIN se absorbe rápidamente y se convierte en NET. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 2-4 horas después de la ingesta del comprimido. La biodisponibilidad absoluta de la NET es del 64%.

##### *DISTRIBUCIÓN*

La NET se une en un 96% a las proteínas plasmáticas, predominantemente a la albúmina (61%) y en menor grado a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales [35%]).

##### *METABOLISMO*

El metabolismo de fase I del LIN incluye 3-hidroxilación y posteriormente deshidrogenación. El metabolito activo NET es reducido nuevamente; los productos de degradación son conjugados en sulfatos y glucurónidos.



### *ELIMINACIÓN*

La NET se elimina con una vida promedio de aproximadamente 15 horas, el clearance plasmático es de aproximadamente 0,6 L por hora. El LIN y sus metabolitos se excretan en la orina (predominante como glucurónicos y sulfatos y en menor grado como LIN sin cambios) y en las heces. La relación de excreción urinaria/fecal de 1,5:1.

### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

Los estudios de reproducción en conejos han demostrado que la exposición a dosis elevadas de linestrenol durante organogénesis induce anomalías en el sistema nervioso central. Por el contrario, los estudios toxicológicos no revelaron ningún efecto que no sean los que pueden explicarse por las propiedades hormonales del linestrenol. Hasta el momento, los efectos percibidos en estudios animales no fueron confirmados en seres humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Listado de excipientes**

- Almidón de papa
- Amilopectina
- Lactosa monohidrato csp 50mg
- Estearato de magnesio

La cantidad diaria de lactosa (<50mg) es tal que es muy improbable que las mujeres con intolerancia a la lactosa experimenten algún problema.

### **6.2 Incompatibilidades**

Ninguna.

### **6.3 Período de estabilidad**

5 años

### **6.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

Consérvese a temperaturas inferiores a 30° C, no refrigerar ni congelar.

Consérvese en el envase original, mantener dentro del estuche.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase.**

Blíster de 28 tabletas cada uno. Blíster de PVC/foil de Aluminio. Los blíster se envasan en una caja de cartón impresa (una caja contiene 1 ó 3 tiras de blíster). No todos los envases son comercializados.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación.**

Sin requisitos especiales.

**7 INFORMACIÓN LOCAL**

Exluton 0,5mg Comprimidos E.F. 18.603/11



RIF J-30623432-2