

**MICROLUT®****Tablet Salut**

Informasi penting, bacalah secara seksama!

Komposisi

35 tablet salut berwarna putih mengandung hormon
Setiap tablet salut mengandung 0,03 mg levonorgestrel.

Bentuk sediaan farmasi

Tablet terlapis.
Tablet terlapis bikonveks, bulat putih.

Sifat-sifat Farmakologi

Sifat Farmakodinamik

Kelompok farmakoterapeutik: Progestogen, levonorgestrel
Kode ATC: G03AC03

Microlut mengandung progestogen oral yakni levonorgestrel dalam dosis sangat rendah. Penggunaan 0,03 mg levonorgestrel setiap hari mencegah konsepsi dalam beberapa cara yang independen. Yang utama, terjadi perubahan mukus serviks yang mempersulit atau menghambat migrasi dan perjalanan sperma. Selain itu, perubahan di endometrium selama siklus dapat mempersulit nidasi. Pada kebanyakan wanita ovulasi tidak dihambat tetapi Microlut dapat mengganggu gonadotropin tengah siklus dan fungsi korpus luteum yang mungkin berperan dalam efek kontrasepsi.

Sifat farmakokinetik

- Absorpsi

Levonorgestrel yang diberikan per oral diserap dengan cepat dan terabsorpsi lengkap. Kadar puncak serum 0,8 ng/ml tercapai sekitar 1 jam setelah pemberian 1 tablet Microlut. Ketersediaan-hayati absolut levonorgestrel dari Microlut sekitar 82%.

- Distribusi

Levonorgestrel terikat dengan serum albumin dan *sex hormone-binding globulin* (SHBG). Hanya sekitar 1,5% dari kadar serum obat yang terdapat sebagai steroid bebas dan sekitar 65% secara spesifik terikat pada SHBG. Distribusi relatif dari levonorgestrel dalam serum (bebas, terikat albumin, terikat SHBG) tergantung pada kadar aktual SHBG. Dengan pemberian Microlut, terjadi sedikit penurunan kadar SHBG yang menimbulkan sedikit efek terhadap distribusi relatif dari levonorgestrel terkait dua ikatan protein. Volume distribusi dari levonorgestrel sekitar 106.

Levonorgestrel didistribusikan ke dalam ASI dan sekitar 0.1% dari dosis maternal dapat pindah ke bayi yang minum ASI.

Konsentrasi serum levonorgestrel berbanding terbalik dengan berat badan. Namun, karena variasi yang besar dalam konsentrasi serum levonorgestrel dan dalam respon individual, konsentrasi serum saja tidak dapat memprediksi risiko kehamilan secara individual pada wanita.

- Metabolisme

Levonorgestrel (LNG) dimetabolisme secara luas. Jalur metabolisme yang paling penting adalah reduksi dari kelompok $\Delta 4$ -3-oxo dan hidroksilasi pada posisi 2 α , 1 β and 16 β , diikuti dengan konjugasi. CYP3A4 merupakan enzim utama yang terlibat dalam metabolisme oksidatif dari LNG. Data invitro yang tersedia menyebutkan bahwa reaksi biotransformasi dengan mediasi CYP mungkin memiliki relevansi yang minor untuk LNG dibandingkan dengan reduksi dan konjugasi.

Tidak ada metabolit yang secara farmakologis aktif. Kecepatan klirens metabolit dari serum antara 1 dan 1,5 ml/min/kg.

- Eliminasi

Kadar serum levonorgestrel berkurang dalam dua fase, ditandai oleh pengurangan waktu paruh masing-masing sekitar 1 jam dan sekitar 20 jam. Levonorgestrel tidak diekskresi dalam bentuk utuh. Metabolit diekskresikan sekitar 60% dalam urin dan 40% dalam tinja. Waktu paruh ekskresi metabolit sekitar 1 hari.

- **Kondisi *Steady-State***

Setelah pemberian berulang levonorgestrel setiap hari, kadar serum obat mencapai *steady-state* setelah sekitar 2–3 minggu, ketika kadar SHBG mencapai *steady-state*. Farmakokinetik dari levonorgestrel dipengaruhi oleh kadar serum SHBG. Konsumsi 0,150 mg levonorgestrel setiap hari (setara dengan 5 kali dosis Microlut sehari) mengurangi 50% dari kadar serum SHBG; berarti 40% penurunan kadar levonorgestrel setelah 2–3 minggu. Efek Microlut langsung yang sama harus diperhitungkan karena penurunannya hanya sekitar 10% untuk kedua parameter.

Data keamanan preklinis

Tidak ada data klinis yang menunjukkan risiko khusus pada manusia berdasarkan studi dosis berulang untuk toksisitas, genotoksitas, karsinogenisitas, dan toksisitas untuk reproduksi yang tidak tercantum dalam bagian lain yang relevan. Tetapi harus diingat bahwa steroid seksual dapat menstimulasi pertumbuhan jaringan dan tumor yang dipengaruhi hormon.

Indikasi

Kontrasepsi.

Dosis dan cara pemberian

Cara pemberian

Secara oral

Aturan dosis

Cara minum Microlut

Angka kehamilan dengan pil yang hanya berisi progestogen sedikit lebih tinggi dibanding kombinasi progestogen-estrogen per-oral. Kontrasepsi oral kombinasi, jika diminum dengan benar, angka kegagalan diperkirakan 1% per tahun. Angka kegagalan tersebut dapat meningkat jika tablet lupa diminum atau tidak diminum dengan benar.

Dosis Microlut adalah satu tablet sehari tanpa putus, diminum pada saat yang sama setiap hari dengan sedikit air, bila perlu. Tablet harus diminum sesuai urutan yang tercetak pada kemasan selama 35 hari tanpa tergantung adanya perdarahan. Ini berarti setelah kemasan pertama habis, kemasan berikut harus diminum tanpa terputus. Jumlah 35 tablet per kemasan tidak ada terkait dengan siklus haid. Nama hari yang tercetak pada kemasan untuk memudahkan minum Microlut.

Usahakan untuk mempertahankan jarak antar tablet 24 jam tepat tanpa terputus.

Contoh, jika pasien minum tablet pada jam 7 pagi, ia harus berusaha minum tablet setiap hari tepat jam 7 pagi. Jika tidak bisa, tablet harus diminum paling lambat jam 10 pagi; jika tidak, perlindungan terhadap konsepsi mungkin berkurang. Keandalan terbesar dari Microlut hanya dapat dijamin dengan minum obat sedekat mungkin dengan interval 24 jam.

Cara Memulai Microlut

- Belum pernah menggunakan kontrasepsi hormonal (dalam satu bulan terakhir)

Tablet diminum pada hari 1 siklus haid (hari pertama menstruasi).

- Pindah dari kontrasepsi oral kombinasi (kontrasepsi oral kombinasi /KOK), cincin vagina atau plester transdermal
Jika wanita tersebut telah menggunakan KOK sebelumnya dengan benar dan konsisten, ia harus mulai dengan Microlut segera pada hari setelah tablet aktif terakhir (tablet terakhir yang mengandung zat aktif) dari KOK sebelumnya dan dengan demikian menghilangkan masa bebas pil KOK ini. Jika cincin vagina atau plester transdermal telah digunakan dengan benar dan konsisten sebelum beralih, wanita tersebut harus mulai menggunakan Microlut pada hari dilepasnya cincin vagina terakhir atau plester transdermal dari paket siklus dan dengan demikian menghilangkan interval bebas hormon dari produk tersebut.

- Pindah dari pil hanya progestogen lain.

Jika mengubah dari pil hanya-progestogen yang lain, Microlut dapat dimulai kapan saja tanpa harus berhenti minum tablet.

- Pindah dari metode progestogen saja yang bukan sediaan oral (injeksi, implant)

Microlut diminum pada hari pertama setelah implant dilepas; dari cara injeksi, ketika injeksi berikutnya akan dimulai, tetapi pada kedua kasus ini dianjurkan untuk menggunakan metode penghalang untuk 7 hari pertama minum tablet.

- Setelah aborsi

Microlut harus diminum segera setelah aborsi.

- Setelah melahirkan

Untuk wanita menyusui lihat bagian Kehamilan dan Menyusui.

Wanita yang tidak menyusui **diperbolehkan** minum Microlut **kapan saja** setelah melahirkan. **Saat mulai minum obat, wanita** dianjurkan menggunakan metode penghalang untuk 7 hari pertama minum tablet. Tetapi jika hubungan seks telah dilakukan, kehamilan harus dipastikan tidak terjadi sebelum memulai Microlut atau ditunggu sampai menstruasi pertama.

Penanganan jika lupa minum tablet

Jika 1 tablet terlambat diminum (jika lebih dari 27 jam sejak tablet terakhir diminum atau 3 jam setelah tablet harus diminum) atau jika lupa minum 1 tablet, perlindungan terhadap konsepsi bisa terganggu. Tablet yang terlupa harus segera diminum setelah pasien ingat, meski harus minum dua tablet sekaligus. Setelah itu tablet harus diminum seperti biasanya. Selain itu, metode penghalang harus digunakan selama 7 hari berikutnya. Jika melakukan hubungan seks dalam 7 hari tersebut, kemungkinan hamil harus dipertimbangkan. Makin banyak tablet yang lupa, makin tinggi risiko terjadi kehamilan.

Jika lupa minum satu atau dua tablet dan tidak menstruasi dalam 45 hari sejak minum tablet terakhir, Microlut harus dihentikan dan tergantung pada metode kontrasepsi mekanis sampai kemungkinan hamil bisa disingkirkan. Jika lupa lebih dari dua tablet, Microlut harus segera dihentikan dan gunakan metode kontrasepsi mekanis sampai terjadi menstruasi atau kehamilan dipastikan tidak terjadi.

Saran untuk kasus muntah atau diare

Jika muntah dan/atau diare terjadi dalam 3-4 jam setelah minum tablet, absorpsi mungkin tidak sempurna dan harus ditingkatkan metode kontrasepsi lain. Dalam hal ini saran tentang lupa minum tablet seperti diuraikan dalam bagian Penanganan Jika Lupa Minum Tablet. Tablet terakhir dalam kemasan dapat digunakan sebagai tablet pengganti.

Overdosis

Belum ada laporan tentang efek berbahaya akibat overdosis. Gejala-gejala yang dapat terjadi pada kasus overdosis adalah: mual, muntah dan perdarahan vagina ringan. Tidak ada antidote-nya dan terapi selanjutnya adalah simptomatik.

Informasi tambahan untuk populasi khusus

- Pasien anak-anak
Penggunaan Microlut tidak diindikasikan pada masa sebelum menarche.
- Pasien geriatri
Tidak berlaku. Microlut tidak diindikasikan setelah masa menopause.
- Pasien dengan gangguan fungsi hati
Microlut dikontraindikasikan pada wanita dengan penyakit hati yang berat. Lihat juga bagian 'Kontraindikasi'.
- Pasien dengan gangguan fungsi ginjal
Belum ada penelitian spesifik pada kelompok pasien dengan gangguan fungsi ginjal

Efek terhadap kemampuan mengemudi atau menjalankan mesin

Tidak ada

Efek yang tidak diinginkan

Ringkasan dari profil keamanan

Kejadian tidak diinginkan yang sering dilaporkan pada penggunaan pil hanya-progestogen termasuk Microlut adalah pendarahan uterus/pendarahan per vaginam, termasuk pendarahan bercak, menorrhagia dan/ atau metrorrhagia dan amenorrhea. Kejadian tersebut akan muncul pada $\geq 1\%$ pengguna.

Tabulasi efek samping

Selain efek samping yang tercantum dalam bagian “ Peringatan dan perhatian khusus penggunaan”, efek samping berikut pernah dilaporkan oleh pengguna pil hanya-progestogen, meski hubungan kausal dengan pil hanya-progestogen tidak selalu dapat dikonfirmasi.

Kelas Sistem Organ	Sering ($\geq 1/100$ dan $< 1/10$)	Jarang ($< 1/1000$)
Gangguan sistem imun		Reaksi hipersensitivitas
Gangguan psikiatrik		Depresi mood Libido berkurang Libido meningkat
Gangguan sistem saraf		Sakit kepala Pening
Gangguan mata		Intoleransi lensa kontak
Gangguan gastrointestinal		Mual Muntah
Kulit dan jaringan subkutan		Kelainan kulit Jerawat Hirsutisme
Sistem reproduksi dan payudara	Perdarahan uterus/ vaginal termasuk perdarahan bercak menoragia dan/ atau metroragia Amenorrhea	Perlunakan payudara Sekret vagina
Investigasi		Berat badan meningkat Berat badan menurun

Istilah MedDRA term yang paling sesuai digunakan untuk menerangkan reaksi tertentu serta sinonimnya dan kondisi terkait.

Kontraindikasi

Microlut sebaiknya tidak digunakan jika terdapat kondisi-kondisi di bawah ini. Jika kondisi tersebut timbul selama penggunaan Microlut, obat harus segera dihentikan.

- Diketahui atau diduga hamil
- Gangguan tromboemboli vena aktif atau kelainan thrombophlebitis
- Terserang atau dengan riwayat penyakit arteri dan kardiovaskular (mis. infark miokard, serangan serebrovaskular, penyakit jantung iskemik)
- Diabetes mellitus dengan keterlibatan vaskular
- Penderita penyakit hepar atau riwayat ikterus kolestatik atau pruritus dalam kehamilan, Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome
- Ada atau dengan riwayat tumor hati (jinak maupun ganas).
- Diketahui atau diduga adanya keganasan yang dipengaruhi oleh hormon seks
- Perdarahan vagina yang tidak terdiagnosa
- Diketahui atau diduga kanker payudara
- Sick cell anemia, gangguan metabolisme lipid, riwayat herpes dalam kehamilan, otosklerosis yang memburuk pada kehamilan terdahulu .
- Hipersensitivitas terhadap zat aktif atau terhadap zat tambahan

Peringatan dan perhatian khusus penggunaan

Peringatan

Jika kondisi/faktor risiko di bawah ini ditemukan, keuntungan dari penggunaan Microlut harus dipertimbangkan terhadap risiko yang mungkin terjadi pada setiap pasien dan mohon didiskusikan sebelum pasien memutuskan untuk mulai mengkonsumsinya. Dalam hal bertambahnya, memburuknya atau kemunculan pertama dari kondisi atau faktor risiko berikut, pasien harus segera menghubungi dokternya. Dokter selanjutnya harus memutuskan apakah Microlut harus dihentikan.

- Gangguan Peredaran darah

Dari studi epidemiologi hanya sedikit bukti tentang kaitan antara pil hanya-progestogen dengan peningkatan risiko infark miokard dan tromboembolisme serebri. Risiko kasus kardiovaskular dan serebrovaskular lebih terkait dengan pertambahan usia, hipertensi dan merokok. Pada wanita dengan hipertensi, risiko stroke sedikit ditingkatkan oleh pil hanya-progestogen.

Beberapa studi menunjukkan bahwa terlihat sedikit peningkatan, tetapi tidak signifikan, dari risiko tromboembolisme vena (trombosis vena dalam, emboli paru) yang terkait penggunaan pil hanya-progestogen. Faktor risiko yang sudah diketahui untuk tromboembolisme vena dalam (VTE) mencakup riwayat personal atau keluarga positif (VTE pada saudara atau orangtua kandung pada usia relatif muda), umur, obesitas, dan immobilisasi lama, operasi besar atau trauma mayor. Untuk kasus immobilisasi lama dianjurkan untuk menghentikan Microlut (dalam hal operasi elektif minimal empat minggu ke depan) dan tidak menggunakannya sampai dua minggu setelah remobilisasi.

Peningkatan risiko tromboembolisme pada puerperium harus dipertimbangkan.

Pengobatan harus segera dihentikan jika terjadi gejala atau diduga kasus trombosis arteri atau vena.

Risiko komplikasi tromboemboli setelah operasi dilaporkan meningkat empat hingga enam kali lipat pada pasien yang menggunakan kontrasepsi oral kombinasi. Jika mungkin, kontrasepsi oral harus dihentikan minimal 4 minggu sebelum operasi terkait dengan risiko peningkatan tromboembolisme atau immobilisasi lama.

- Lesi okular

Hentikan kontrasepsi oral dan lakukan tindakan diagnostik dan terapeutik jika kasusnya tidak dapat diterangkan, bertahap dan mendadak, kehilangan penglihatan parsial atau lengkap; proptosis atau diplopia; papilloedema; atau terbukti ada lesi vaskular retina atau neuritis optika.

- Tumor

Suatu meta-analisis dari 54 studi epidemiologis melaporkan sedikit peningkatan risiko relatif (RR = 1.24) dari kanker payudara pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral kombinasi (KOK), terutama pengguna obat estrogen-progestogen. Peningkatan risiko hilang secara bertahap dalam 10 tahun setelah KOK dihentikan. Karena kanker payudara jarang terjadi pada wanita usia di bawah 40 tahun, peningkatan kasus ini pada wanita yang saat ini atau pernah menggunakan KOK kecil dibanding risiko keseluruhan dari kanker payudara. Risiko kanker payudara didiagnosa pada pengguna pil hanya-progestogen, mungkin dalam besaran sama dengan yang terkait dengan KOK. Tetapi untuk pil hanya-progestogen, buktinya didasarkan pada populasi pengguna yang jauh lebih kecil sehingga kurang konklusif dibanding dengan KOK. Studi-studi ini tidak dapat membuktikan penyebabnya. Pola peningkatan risiko ini mungkin disebabkan diagnosa kanker payudara lebih awal pada pengguna KOK, efek biologis dari kontrasepsi oral, atau keduanya. Kanker payudara yang didiagnosa pada pengguna sejati secara klinis cenderung kurang lanjut dibandingkan kanker yang didiagnosa pada bukan pengguna.

Tumor hati jinak jarang dilaporkan pada pengguna kontrasepsi oral; tumor hati ganas bahkan lebih jarang lagi. Pada kasus terisolasi, tumor-tumor ini dapat menyebabkan perdarahan intra-abdomen yang mengancam jiwa. Tumor hati harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding jika sakit perut bagian atas yang hebat, pembesaran hati atau perdarahan intraabdomen, terjadi pada wanita yang menggunakan Microlut.

- Kondisi-kondisi lain

Pil hanya-progestogen biasanya tidak mempengaruhi tekanan darah wanita normotensif. Tetapi jika hipertensi yang secara klinis signifikan terjadi pada penggunaan Microlut, dianjurkan untuk menghentikan Microlut.

Microlut harus segera dihentikan jika terjadi kekambuhan ikterus kolestatik dan/atau pruritus pada kehamilan pertama atau pernah menggunakan hormon seks.

Microlut sedikit mempengaruhi resistensi insulin perifer dan toleransi glukosa, tetapi biasanya tidak perlu mengganti regimen terapi pada diabetik yang menggunakan pil hanya-progestogen. Tetapi pada wanita diabetik dan wanita dengan riwayat diabetes mellitus gestasional, harus diobservasi secara seksama jika menggunakan Microlut.

Kloasma kadang-kadang terjadi, terutama pada wanita dengan riwayat kloasma gravidarum. Wanita dengan kecenderungan kloasma harus menghindari paparan sinar matahari atau radiasi sinar ultraviolet jika menggunakan Microlut.

Kehamilan yang terjadi pada pengguna pil hanya-progestogen lebih mungkin ektopik dibandingkan kehamilan pada pengguna kontrasepsi oral kombinasi. Karena itu pada wanita dengan riwayat kehamilan ektrauteri atau kelainan fungsi tuba, Microlut hanya boleh digunakan setelah secara seksama mempertimbangkan risiko dibanding dengan manfaatnya. Jika keluhan abdomen bagian bawah terjadi bersama siklus haid yang tidak teratur (amenore atau amenore yang disusul perdarahan persisten), pertimbangkan kehamilan ektrauteri.

Folikel ovarium persisten (juga disebut kista ovarium fungsional) dapat terjadi dalam penggunaan Microlut. Folikel-folikel ini umumnya asimtomatik meski beberapa bisa disertai nyeri panggul hebat atau dyspareunia. Pada kebanyakan kasus, pembesaran folikel hilang secara spontan dalam dua sampai tiga bulan observasi.

Pemeriksaan/Konsultasi Medis

Riwayat medis lengkap serta pemeriksaan fisik harus dilakukan sebelum memberikan atau mengulang pemberian Microlut sesuai panduan “Kontraindikasi” (lihat bagian ‘Kontraindikasi’) dan “Perhatian” (lihat bagian ‘Perhatian’), Semua ini harus diulang setiap tahun selama menggunakan Microlut. Frekuensi dan sifat dari penilaian-penilaian ini harus didasarkan dengan pedoman praktik klinis yang telah ada dan perlu dilakukan pada setiap wanita, tetapi biasanya hanya ditujukan pada tekanan darah, pemeriksaan payudara, organ-organ abdomen dan pelvik, dan termasuk juga sitologi serviks.

Wanita sebaiknya diberitahu bahwa kontrasepsi oral tidak dapat melindungi infeksi HIV (AIDS) dan penyakit akibat hubungan seksual.

Penurunan efikasi

Efikasi Microlut dapat berkurang jika misalnya, lupa minum tablet (bagian “Penanganan jika lupa minum tablet”), muntah dan/atau diare (bagian ‘Saran untuk kasus muntah atau diare’) atau pemberian bersama obat lain (bagian ‘Efek obat lain terhadap Microlut’).

Penurunan kontrol siklus haid

- Perdarahan menstruasi

Perdarahan menstruasi biasanya terjadi dalam interval, durasi, dan intensitas normal. Tetapi dapat terjadi pemendekan atau perpanjangan interval.

Karena itu kemungkinan perubahan irama menstruasi harus ditekankan pada pasien sebelum mulai minum tablet. Perubahan dapat terjadi terutama dalam beberapa bulan pertama penggunaan tetapi dengan penggunaan terus menerus pola siklus menjadi stabil, dan pada kebanyakan pasien pola individual tetap dipertahankan. Pasien dihibau untuk membuat catatan perdarahan dalam kalender yang tersedia dalam setiap pak.

- Prosedur untuk kasus Perdarahan inter-menstruasi

Perdarahan inter-menstruasi dari berbagai intensitas dapat terjadi, terutama dalam beberapa bulan pertama. Ini bukan alasan medis untuk menghentikan tablet selama penyebab organik Perdarahan ini dapat disingkirkan dengan tindakan diagnostik yang adekuat.

Mengatasi gangguan siklus dengan menambahkan suatu estrogen tidak dianjurkan karena hanya akan membalikkan perubahan lendir serviks yang ditimbulkan oleh Microlut sehingga mengganggu efek kontrasepsinya.

- Tidak adanya *withdrawal bleeding*

Amenore bisa terjadi pada beberapa wanita, biasanya hanya untuk satu atau dua siklus haid. Pada beberapa kasus, Perdarahan gagal terjadi dalam interval lebih panjang.

Jika Perdarahan menstruasi terjadi dalam 6 minggu setelah perdarahan menstruasi terakhir, kemungkinan hamil harus disingkirkan sebelum tablet diteruskan.

Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain

Catatan: Informasi peresepan obat-obat lain harus diperhatikan untuk mengetahui potensi interaksi obat

Efek obat lain terhadap Microlut

Interaksi obat dapat muncul pada obat-obat yang menginduksi enzim-enzim mikrosomal yang meningkatkan klirens hormon seks yang dapat menyebabkan perubahan pada pola perdarahan uterus dan atau kegagalan kontrasepsi oral.

Wanita yang diobati dengan obat-obatan yang termasuk dalam kelompok ini untuk sementara diharuskan menggunakan metode penghalang tambahan selain Microlut atau memilih metode kontrasepsi lain. Metode barrier harus digunakan selama pemberian bersama obat tersebut dan 28 hari setelah pemakaian dihentikan.

Zat-zat yang meningkatkan klirens levonorgestrel (mengurangi efikasi dari Microlut dengan induksi-enzim), misalnya:

Fenitoin, golongan barbiturat, primidon, karbamazepin, rifampisin, dan mungkin juga okskarbazepin, topimarat felbamat, griseovulfin dan produk yang mengandung St. John’s wort.

Induksi enzim telah dapat diobservasi dalam beberapa hari pengobatan. Induksi enzim maksimal pada umumnya akan terlihat dalam beberapa minggu. Setelah penghentian terapi induksi enzim mungkin akan tetap terjadi sampai 4 minggu.

Zat-zat dengan efek yang berbeda pada klirens dari levonorgestrel

Saat diberikan bersama dengan hormon-hormon seks, penghambat protease HIV/HCV dan penghambat transkriptase reversibel non-nukleosida dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi plasma dari progestin.

Perubahan ini dapat berdampak relevan secara klinis pada beberapa kasus.

Zat-zat yang dapat menurunkan klirens dari levonorgestrel (penghambat enzim)

Penghambat yang kuat dan sedang CYP3A4 seperti antijamur golongan azole (misalnya flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolid (misalnya klaritromisin, eritromisin), diltiazem dan jus jeruk bali dapat meningkatkan konsentrasi plasma dari progestin.

Efek Microlut terhadap obat lain

Kontrasepsi oral dapat mempengaruhi metabolisme dari obat tertentu. Dengan demikian, kadar plasma dan jaringan dapat terpengaruh (mis. Siklosporin).

Bentuk-bentuk lain dari interaksi

Test Laboratorium

Pemakaian hormon kontrasepsi dapat mengubah suatu hasil uji laboratorium, termasuk parameter-parameter biokimia dari hati, tiroid, adrenal dan fungsi ginjal, kadar plasma dari (pembawa) protein (mis. kortikosteroid terikat globulin dan fraksi lipid/lipoprotein, parameter dari metabolisme karbohidrat serta parameter koagulasi dan fibrinolisis. Perubahan-perubahan tersebut umumnya dalam batas normal.

Kehamilan dan Menyusui

Kehamilan

Microlut tidak boleh diberikan selama kehamilan. Jika kehamilan terjadi sewaktu pemberian Microlut, obat selanjutnya harus segera dihentikan. Namun, studi-studi epidemiologi ekstensif tidak menunjukkan peningkatan risiko cacat lahir pada anak-anak yang dilahirkan oleh ibu yang mengkonsumsi kontrasepsi oral sebelum masa kehamilan, atau efek teratogenik jika kontrasepsi oral tanpa sengaja diminum pada awal masa kehamilan.

Laktasi

Kontrasepsi hormonal tidak dianjurkan sebagai metoda kontrasepsi utama dalam masa menyusui, tetapi metode hanya-progestogen dapat dipertimbangkan karena merupakan pilihan kedua setelah metode non-hormonal. [Hormon Levonorgestrel dalam jumlah kecil terekskresikan ke dalam ASI , namun data yang tersedia menunjukkan tampaknya tidak ada efek merugikan pada pertumbuhan atau perkembangan bayi. Jumlah Levonorgestrel yang terkandung di dalam Microlut tidak mempengaruhi kualitas maupun kuantitas ASI.](#)

Kemasan

Dus, 1 Kemasan kalender @ 35 tablet
No. Reg. XXXXX

Penyimpanan

Simpan obat dengan baik dan jauhkan dari jangkauan anak-anak.
Simpan di bawah suhu 30°C

Harus dengan resep dokter

Diproduksi oleh:
Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Weimar-Jerman
untuk Bayer AG, Berlin-Jerman

Diimport oleh:
PT. Bayer Indonesia,
Depok-Indonesia

**MICROLUT®****Coated Tablets**

Important information, please read carefully!

Composition

35 hormone-containing white coated tablets
Each coated tablet contains 0.03 mg levonorgestrel.

Pharmaceutical form

Coated tablets
White round, biconvex coated tablets.

Properties

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Progestogens, levonorgestrel
ATC Code: G03AC03

Microlut contains the oral progestogen levonorgestrel in a very low dose. The continuous daily ingestion of 0.03 mg levonorgestrel prevents conception in several independent ways. Mainly, there are changes in the cervical mucus which make the migration and ascent of sperm difficult or block this. Furthermore, changes in the endometrium throughout the cycle can be considered as having the effect of rendering nidation difficult. Ovulation is not inhibited in the majority of women, but Microlut can impair the midcycle gonadotropin peaks and the corpus luteum function which may contribute to the contraceptive action.

Pharmacokinetic properties

- Absorption

Orally administered levonorgestrel is rapidly and completely absorbed. Peak serum concentrations of 0.8 ng/ml are reached at about 1 hour after single ingestion of Microlut. The absolute bioavailability of levonorgestrel from Microlut is about 82%.

- Distribution

Levonorgestrel is bound to serum albumin and to sex hormone-binding globulin (SHBG). Only about 1.5% of the total serum drug concentrations are present as free steroid and about 65% are specifically bound to SHBG. The relative distribution of levonorgestrel in serum (free, albumin-bound, SHBG-bound) depends on the actual SHBG concentrations. Under Microlut treatment, a slight decline in the SHBG serum levels could occur which in turn might have minor effects on the relative distribution of levonorgestrel with respect to the two binding proteins. The apparent volume of distribution of levonorgestrel is about 106.

Levonorgestrel distributes into mother's milk and about 0.1% of the maternal dose can be transferred to the breast-fed infant.

Serum levonorgestrel concentrations are inversely related to body weight. However, due to the great variation in serum levonorgestrel concentrations and in individual response, serum concentrations alone are not predictive of the risk of pregnancy in an individual woman.

- Metabolism

Levonorgestrel (LNG) is extensively metabolized. The most important metabolic pathways are the reduction of the $\Delta 4$ -3-oxo group and hydroxylations at positions 2 α , 1 β and 16 β , followed by conjugation. CYP3A4 is the main enzyme involved in the oxidative metabolism of LNG. The available in vitro data suggest that CYP mediated biotransformation reactions may be of minor relevance for LNG compared to reduction and conjugation.

No pharmacologically active metabolites are known. The metabolic clearance rate from serum is between 1 and 1.5 ml/min/kg.

- Elimination

Levonorgestrel serum levels decrease in two phases which are characterized by half-lives of about 1 hour and about 20 hours, respectively. Levonorgestrel is not excreted in unchanged form. Its metabolites are excreted at about 60% in the urine and 40% in the faeces. The half-life of metabolite excretion is about 1 day.

- Steady-State Conditions

Following daily repeated administration of levonorgestrel, drug serum levels reach steady-state after about 2–3 weeks, when SHBG levels achieve steady-state. The pharmacokinetics of levonorgestrel is influenced by serum levels of SHBG. The daily ingestion of 0.150 mg levonorgestrel (corresponding to the 5fold daily dose of Microlut) led to a 50% decrease in SHBG serum levels and thus, a 40% reduction in levonorgestrel through levels after 2–3 weeks. A similarly directed effect of Microlut should account, however, for a decrease of only about 10% in both parameters.

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special risk for humans based on studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity and toxicity to reproduction which is not already included in other relevant sections. However, it should be kept in mind that sexual steroids might stimulate the growth of hormone-dependent tissues and tumors.

Indications

Contraception.

Dosage and method of administration

Method of administration

Oral use

Dosage regimen

How to take Microlut

The pregnancy rate of progestogen-only pills is slightly higher than that of combined oral progestogen-estrogen combinations. Combined oral contraceptives, when taken correctly, have a failure rate of approximately 1% per year. The failure rate may increase when pills are missed or taken incorrectly.

The dosage of Microlut is one tablet daily without any break, taken at the same time each day with some liquid as needed. Tablets must be taken in the order directed on the package throughout the 35 days without regard to bleeding. This means that after the first pack has been finished the next should be started without interruption. The number of 35 tablets per pack is not related to the menstrual cycle. The days of the week printed on the pack provide easy control of Microlut tablet taking.

The attempt should always be made to maintain an interval of exactly 24 hours between tablets without interruption.

If, for example, the patient chooses 7 a.m. as the time for taking her tablets, she should try to always take them at this time. Whenever this is impossible, the tablet must be taken by 10 a.m. at the very latest, otherwise protection against conception may decline. The greatest possible reliability of Microlut can be assured only by adhering as closely as possible to the 24-hour-intervals.

How to Start Microlut

- No preceding hormonal contraceptive use (in the past month)

Tablet-taking has to start on day 1 of the woman's natural cycle (i.e. the first day of her menstrual bleeding).

- Changing from a combined oral contraceptive (combined oral contraceptive / COC) vaginal ring, or transdermal patch

If the woman has correctly and consistently used the previous COC, she should start with Microlut immediately on the day after the last active tablet (the last tablet containing the active substances) of her previous COC and thereby omit the pill-free interval of this COC. If a vaginal ring or transdermal patch has been used correctly and consistently before the switch,

the woman should start using Microlut on the day of removal of the last vaginal ring or transdermal patch of a cycle pack and thereby omit the hormone-free interval of this product.

- Changing from another progestogen-only pill

When switching from another progestogen-only pill, the woman may start with Microlut on any day, without any break between the tablets.

- Changing from a non-oral progestogen-only method (injection, implant)

The woman may switch from an implant on the day of its removal, from an injectable when the next injection would be due, but should in all of these cases be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days of tablet taking.

- Following abortion

The woman may start immediately after abortion.

- Following delivery

For breastfeeding women see Section Pregnancy and Lactation.

Non-breastfeeding women **may** to start **at any time** after delivery. When starting, the woman should be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days of tablet taking. However, if intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded before the actual start of Microlut use or the woman has to wait for her first menstrual period.

Management of missed tablets

If even 1 tablet is taken late (i.e. if it is more than 27 hours since the last tablet was taken, i.e. more than three hours later than it should have been taken) or if even 1 tablet is missed, protection against conception may be impaired. The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. In addition, a barrier method should be used for the next 7 days. If intercourse took place in the preceding 7 days, the possibility of a pregnancy should be considered. The more tablets are missed, the higher the risk of a pregnancy.

If misses one or two tablets and does not have a period within 45 days of the lasts, Microlut should be discontinued and depended upon a mechanical method of contraception until the possibility of pregnancy has been excluded. If more than two tablets have been missed, Microlut should be discontinued immediately and a mechanical method of contraception should be used until menses has appeared or the pregnancy has been excluded.

Advice in case of vomiting or diarrhea

If vomiting and/or diarrhea occur within 3-4 hours after tablet taking, absorption may not be complete and additional contraceptive measures should be taken. In such an event, the advice concerning missed tablets, as given in Section Management of missed tablets, is applicable. The last tablet(s) in the pack should be used for the replacement tablet.

Additional information on special populations

- Pediatric patients
There is no relevant indication for the use of Microlut before menarche.
- Geriatric patients
Not applicable. Microlut is not indicated after menopause.
- Patients with hepatic impairment
Microlut is contraindicated in women with severe hepatic diseases. See also section 'Contraindications'.
- Patients with renal impairment
Microlut has not been specifically studied in renally impaired patients.

Overdose

There have been no reports of serious deleterious effects from overdose. Symptoms that may occur in this case are: nausea, vomiting and slight vaginal bleeding. There are no antidotes and further treatment should be symptomatic.

Effects on ability to drive and use machines

No observed effects

Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions with progestogen-only pills including Microlut are uterine/vaginal bleeding including spotting, menorrhagia and/ or metrorrhagia and amenorrhea. They occur in $\geq 1\%$ of users.

Tabulated list of adverse reactions

In addition to the adverse effects listed in section "Special warnings and precautions for use", the following undesirable effects have been reported in users of progestogen-only pills, although a causal relationship with progestogen-only pills could not always be confirmed:

System Organ Class	Common ($\geq 1/100$ and $< 1/10$)	Rare ($< 1/1000$)
Immune system disorders		Hypersensitivity reaction
Psychiatric disorders		Depressed mood Libido decreased Libido increased
Nervous system disorders		Headache Dizziness
Eye disorders		Contact lens intolerance
Gastrointestinal disorders		Nausea Vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders		Skin disorder Acne Hirsutism
Reproductive system and breast disorders	Uterine/ Vaginal bleeding including Spotting Menorrhagia and/ or Metrorrhagia Amenorrhea	Breast tenderness Vaginal discharge
Investigations		Weight increased Weight decreased

The most appropriate MedDRA term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions

Contraindications

Microlut should not be used in the presence of any of the conditions listed below. Should any of the conditions appear during the use of Microlut, the use of the preparation must be discontinued immediately.

- Known or suspected pregnancy
- Active venous thromboembolic disorder and thrombophlebitis disorder
- Arterial and cardiovascular disease present or in history (e.g. myocardial infarction, cerebrovascular accident, ischemic heart disease)
- Diabetes mellitus with vascular involvement
- Patients with liver disease or past history orcholestatic jaundice or pruritus of pregnancy, Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome
- Presence or history of liver tumors (benign or malignant)
- Known or suspected sex hormone-dependent malignancies
- Undiagnosed vaginal bleeding
- Known or suspected carcinoma carcinoma of the breast

- Sickle-cell anaemia, disturbances of lipid metabolism, a history of herpes of pregnancy, otosclerosis with deterioration in previous pregnancy.
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

Special warnings and precautions for use

Warnings

If any of the conditions/risk factors mentioned below is present, the benefits of using Microlut should be weighed against the possible risks for each individual woman and discussed with the woman before she decides to start using it. In the event of aggravation, exacerbation or first appearance of any of these conditions or risk factors, the woman should contact her physician. The physician should then decide on whether Microlut should be discontinued.

• Circulatory Disorders

From epidemiological studies there is little evidence for an association between progestogen-only pills and an increased risk of myocardial infarction and cerebral thromboembolism. The risk of cardiovascular and cerebral events is rather related to increasing age, hypertension, and smoking. In women with hypertension the risk of stroke may be slightly enhanced by progestogen-only pills.

Some studies indicated that there may be a slightly, but not statistically significant increased risk of venous thromboembolism (deep venous thrombosis, pulmonary embolism) associated with the use of progestogen-only pills. Generally recognized risk factors for venous thromboembolism (VTE) include a positive personal or family history (VTE in a sibling or a parent at a relatively early age), age, obesity and prolonged immobilization, major surgery or major trauma. In case of long-term immobilization it is advisable to discontinue the use of Microlut (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not to resume until two weeks after complete remobilization.

The increased risk of thromboembolism in the puerperium must be considered.

Treatment should be stopped at once if there are symptoms of an arterial or venous thrombotic event or suspicion thereof.

A fourfold to six fold increased risk of thromboembolic complications following surgery has been reported in uses of combined oral contraceptives. If feasible, oral contraceptives should be discontinued at last 4 weeks before surgery associated with an increased risk of thromboembolism or prolonged immobilization.

• Ocular lesions

Discontinue oral contraceptives and institute appropriate diagnostic and therapeutic measures if there is unexplained, gradual and sudden, partial or complete loss of vision; proptosis or diplopia; papilloedema; or any evidence of retinal vascular lesions or optic neuritis.

• Tumors

A meta-analysis from 54 epidemiological studies reported that there is a slightly increased relative risk ($RR = 1.24$) of having breast cancer diagnosed in women who are currently using combined oral contraceptives (COCs), mainly using estrogen-progestogen preparations. The excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after cessation of COC use. Because breast cancer is rare in women under 40 years of age, the excess number of breast cancer diagnoses in current and recent COC users is small in relation to the overall risk of breast cancer. The risk of having breast cancer diagnosed in progestogen-only pill users and so is possibly of similar magnitude to that associated with COC. However, for progestogen-only preparations, the evidence is based on much smaller populations of users and so is less conclusive than that for COCs. These studies do not provide evidence for causation. The observed pattern of increased risk may be due to an earlier diagnosis of breast cancer in OC users, the biological effects of OCs or a combination of both. The breast cancers diagnosed in ever-users tend to be less advanced clinically than the cancers diagnosed in never-users.

In rare cases, benign liver tumors, and even more rarely, malignant liver tumors have been reported in users of oral contraceptives. In isolated cases, these tumors have led to life-threatening intra-abdominal hemorrhages. A hepatic tumor should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal pain, liver enlargement or signs of intra-abdominal hemorrhage occur in women taking Microlut.

• Other conditions

Progestogen-only pills generally do not appear to affect blood pressure in normotensive women. However, if a sustained clinically significant hypertension develops during the use of Microlut, it is advisable to discontinue Microlut.

Recurrence of cholestatic jaundice and/or pruritus which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids necessitates the discontinuation of Microlut.

Although Microlut may have a slight effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is generally no need to alter the therapeutic regimen in diabetics using progestogen-only pills. However, diabetic women, also those with a history of gestational diabetes mellitus, should be carefully observed while taking Microlut.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking Microlut.

Pregnancies that occur among users of progestogen-only pill are more likely to be ectopic than are pregnancies among users of combined oral contraceptives. Therefore, in women with a history of extrauterine pregnancy or an impairment of tube function, the use of Microlut should be decided on only after carefully weighing the benefits against the risks.

If lower abdominal complaints occur together with an irregular cycle pattern (amenorrhea or amenorrhea followed by persistent bleeding), an extrauterine pregnancy must be considered.

Persistent ovarian follicles (often referred to as functional ovarian cysts) may occur during the use of Microlut. Most of these follicles are asymptomatic, although some may be accompanied by pelvic pain or dyspareunia. In most cases, the enlarged follicles disappear spontaneously during two to three months of observation.

Medical Examination/Consultation

A complete medical history and physical examination should be taken prior to the initiation or reinstitution of the use of Microlut, guided by the contraindications (section 'Contraindications') and warnings (section 'Warnings'), and these should be repeated at least annually during the use of Microlut. The frequency and nature of these assessments should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman but should generally include special reference to blood pressure, breasts, abdomen and pelvic organs, including cervical cytology.

Women should be advised that oral contraceptives do not protect against HIV infections (AIDS) and other sexually transmitted diseases.

Reduced efficacy

The efficacy of Microlut may be reduced in the event of e.g. missed tablets (section 'Management of missed tablets'), vomiting and/or diarrhea (section 'Advice in case of vomiting or diarrhea') or concomitant medication (section 'Effects of other medicinal products on Microlut').

Reduced cycle control

- **Menstrual bleeding**

Menstrual bleeding occurs at normal intervals and is of normal duration and intensity in the majority of cases. However, both shortened and lengthened intervals are observed.

For this reason the possibility of such changes in menstrual rhythm should, as a precaution, be pointed out to the patient before the start of tablet taking. The changes occur mainly during the first few months of use, but with continuing treatment the cycle pattern tends to stabilize, and in most cases an individual pattern is established. The patient should be encouraged to keep a record of bleeding on the calendar contained in each pack.

- **Procedure in the event of intermenstrual bleeding**

Intermenstrual bleeding of varying intensity may occur, particularly during the first few months. It is not a medical reason to stop tablet taking, as long as organic causes for such bleeding can be ruled out by means of adequate diagnostic measures.

It is inadvisable to attempt to influence cycle disturbances by the additional administration of an estrogen. This would only serve to reverse the changes brought about by Microlut in the cervical mucus, thereby considerably jeopardizing the contraceptive effect.

- **Absence of withdrawal bleeding**

Amenorrhea may occur in some women, in most cases only for one or two menstrual periods. In rare cases bleeding may fail to occur at longer intervals.

If no menstrual bleeding has occurred within 6 weeks after the last menstrual bleeding, pregnancy must be excluded before tablet taking is continued.

Interaction with other medications and other forms of interaction

Note: The prescribing information of concomitant medications should be consulted to identify potential interactions

Effects of other medicinal products on Microlut

Interactions can occur with drugs that induce microsomal enzymes, which can result in increased clearance of sex hormones and which may lead to changes in the uterine bleeding profile and/or contraceptive failure.

Women on treatment with any of these drugs should temporarily use a barrier method in addition to Microlut or choose another method of contraception. The barrier method should be used during the time of concomitant drug administration and for 28 days after their discontinuation.

Substances increasing the clearance of levonorgestrel (diminished efficacy of Microlut by enzyme-induction), e.g.:

Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin and products containing St. John's wort.

Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximal enzyme induction is generally seen within a few weeks. After the cessation of drug therapy enzyme induction may be sustained for about 4 weeks.

Substances with variable effects on the clearance of levonorgestrel

When co-administered with sex hormones, many HIV/HCV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors can increase or decrease plasma concentrations of the progestin.

These changes may be clinically relevant in some cases.

Substances decreasing the clearance of levonorgestrel (enzyme inhibitors)

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole), verapamil, macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin), diltiazem and grapefruit juice can increase plasma concentrations of the *progestin*.

Effects of Microlut on other medicinal products

Oral contraceptives may affect the metabolism of certain other drugs. Accordingly, plasma and tissue concentrations may be affected (e.g. cyclosporine).

Other forms of Interaction

Laboratory Tests

The use of contraceptive steroids may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins, e.g. corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the normal laboratory range.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

Microlut is not indicated during pregnancy. If pregnancy occurs during treatment with Microlut, further intake must be stopped. However, extensive epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used oral contraceptives prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when oral contraceptives were taken inadvertently during early pregnancy.

Lactation

Hormonal contraceptives are not recommended as the contraceptive method of first choice during lactation, but progestogen-only methods are considered to comprise the next choice category after non-hormonal methods. [Levonorgestrel passes into milk but the available data show](#) no adverse effects on infant growth and development. [Levels of levonorgestrel obtained with Microlut](#) do not affect the quantity or quality of breast milk.

Presentation

1 Calendar-pack @ 35 tablets
Reg. No. XXXXX

Storage

Store all drugs properly and keep them out of reach of children
Store below 30 °C

Harus dengan resep dokter

Manufactured by :
Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Weimar-Germany
For Bayer AG, Berlin-Germany

Imported by :
PT. Bayer Indonesia,
Depok-Indonesia