

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Logest obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži 0,020 mg etinilestradiola i 0,075 mg gestodena.

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 37,155 mg laktoza hidrata i 19,660 mg saharoze.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Tableta je bijele boje, okrugla sa konveksnim stranama.

Promjer jezgre tablete je 5 mm, radijus zakrivljenosti je 3 mm, a debljina je 3,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju lijeka Logest treba uzeti u obzir faktore rizika prisutne kod pojedine žene, posebno one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od venske tromboembolije (VTE) kod uzimanja lijeka Logest u usporedbi sa drugim kombinovanim hormonalnim kontraceptivima (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako uzimati Logest

Kada se kombinovani oralni kontraceptivi primjenjuju pravilno postotak neuspjeha metode iznosi otprilike 1% godišnje. Taj postotak se može povećati ukoliko se tablete propuste ili se ne primjenjuju pravilno.

Obložene tablete se moraju uzimati prema redosljedju navedenom na pakovanju svaki dan u otprilike isto vrijeme, sa nešto tečnosti ukoliko je to potrebno. Dnevno se uzima jedna tableta tokom 21 uzastopnog dana. Sa sljedećim pakovanjem se počinje nakon sedmodnevnog perioda neuzimanja tableta tokom kojeg obično dolazi do krvarenja. Krvarenje obično počinje drugog ili trećeg dana nakon posljednje uzete tablete te ne mora biti završeno prije početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakovanja.

Kako započeti sa uzimanjem lijeka Logest

- Prvi ciklus liječenja (ukoliko prethodno nisu uzimani hormonalni kontraceptivi u prošlom mjesecu):

Sa uzimanjem tableta treba početi prvog dana prirodnog ciklusa žene (prvog dana menstrualnog krvarenja). Primjenjuje se jedna tableta dnevno kroz 21 dan. Kontracepcijska zaštita započinje odmah sa primjenom lijeka.

- Prelazak sa kombinovanog hormonalnog kontraceptiva (CHC = *kombinovani hormonalni kontraceptiv*), vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera

Preporučljivo je da žena počne uzimati lijek Logest dan nakon posljednje uzete hormonalne tablete (posljednje tablete koja sadrži aktivnu supstancu) prethodnog kombinovanog hormonalnog kontraceptiva. U slučaju primjene vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, najbolje je da žena započne sa uzimanjem lijeka Logest na dan uklanjanja zadnjeg prstena ili flastera iz pakovanja jednog ciklusa, ali najkasnije u vrijeme njihove iduće aplikacije.

- Prelazak sa metoda zaštite protiv začeća koje sadrže samo progestagen (minipilule, injekcije, implantata) ili sa intrauterinog sistema koji otpušta progestagen

Žena može preći bilo koji dan sa minipilule (sa implantata ili intrauterinog sistema na dan njihova uklanjanja, sa injekcije u vrijeme sljedeće injekcije), ali je u svim tim slučajevima treba savjetovati da dodatno primjenjuje mehaničku zaštitu prvih sedam dana uzimanja tableta.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može sa primjenom započeti odmah. Ukoliko to učini, ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju

Za žene koje doje, vidjeti poglavlje "*Plodnost, trudnoća i dojenje*".

Ženama treba savjetovati da sa uzimanjem tableta započnu od 21. do 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ukoliko započne kasnije, ženi treba savjetovati da dodatno primijeni mehaničku zaštitu tokom prvih sedam dana uzimanja tableta. Ipak, ukoliko je već došlo do spolnog odnosa, trudnoća treba biti isključena prije primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva ili žena treba pričekati prvu mjesječnicu.

Postupanje u slučaju propuštenih tableta

Ukoliko korisnica kasni sa uzimanjem tablete **manje od 12 sati**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti propuštenu tabletu čim se sjeti, a sljedeću u uobičajeno vrijeme.

Ukoliko korisnica kasni sa uzimanjem tablete **više od 12 sati**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena.

Postupanje u slučaju propuštenih tableta može se voditi prateći dva osnovna pravila:

1. Uzimanje tableta nikad ne smije biti prekinuto duže od sedam dana
2. Potrebno je sedam dana neprekinutog uzimanja tableta kako bi se održala prikladna supresija osovine hipotalamus - hipofiza - jajnici.

U skladu sa tim pravilima, u svakodnevnoj praksi se može dati sljedeći savjet:

- Prva sedmica

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ukoliko to znači uzimanje dvije tablete istovremeno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Dodatno treba primjenjivati mehaničku zaštitu, npr. prezervativ, sljedećih sedam dana. Ukoliko je do spolnog odnosa došlo u prethodnih sedam dana, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Više propuštenih tableta u danima bližim periodu pauze u uzimanju tableta znače i veći rizik od začeća.

- Druga sedmica

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ukoliko to znači uzimanje dvije tablete istovremeno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Uz pretpostavku da je žena pravilno uzimala tablete kroz sedam dana prije propuštene tablete, nema potrebe za primjenom dodatnih metoda kontracepcije. Ipak, ukoliko to nije slučaj, ili je žena propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

- Treća sedmica

Rizik od smanjene pouzdanosti je neizbježan zbog predstojećeg perioda neuzimanja tableta. Ipak, prilagođavanjem rasporeda uzimanja tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Ukoliko se izabere bilo koja od sljedeće dvije opcije nema potrebe za primjenom dodatnih mjera kontracepcije, osiguravajući da su tablete uzimane pravilno u sedam dana koji su prethodili propuštenoj tableti. Ukoliko to nije slučaj, ženi treba savjetovati da se odluči za prvu od ove dvije opcije te da u sljedećih sedam dana primijeni i dodatne metode kontracepcije.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ukoliko to znači uzimanje dvije tablete istovremeno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakovanje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno ne bi smjelo biti razmaka između pakovanja. Malo je vjerovatno da će kod korisnice nastupiti krvarenje dok se ne potroši drugo pakovanje, ali može se pojaviti tačkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja tableta.
2. Ženi također može biti savjetovano da prekine uzimanje tableta iz upravo korištenog pakovanja. Tada treba slijediti period od sedam dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je propustila uzeti tabletu te nakon toga nastaviti sa novim pakovanjem.

Ukoliko je žena propustila uzeti tabletu i nakon toga nema krvarenja u prvom periodu neuzimanja tableta, treba razmotriti mogućnost trudnoće.

Savjet u slučaju probavnih poremećaja

Povraćanje i proljev mogu smanjiti učinkovitost oralne kontracepcije smanjujući potpunu apsorpciju lijeka. Savjetuje se nastaviti uzimati tablete po rasporedu. Potrebno je primijeniti dodatne metode kontracepcije za vrijeme i sedam dana nakon probavnih smetnji. Ukoliko spomenutih sedam dana prelazi kraj prvog pakovanja, treba započeti sa sljedećim pakovanjem bez pauze. Malo je vjerovatno da će kod korisnice nastupiti krvarenje dok se ne potroši drugo pakovanje. Ukoliko korisnica ne dobije krvarenje za vrijeme perioda bez tableta nakon drugog pakovanja, treba se isključiti mogućnost trudnoće prije početka primjene sljedećeg pakovanja.

Treba razmotriti druge opcije kontracepcije ukoliko se očekuje da će probavne smetnje trajati duže.

Ukoliko dođe do povraćanja tri do četiri sata nakon uzimanja tablete, može se primijeniti savjet dan u poglavlju "*Postupanje u slučaju propuštenih tableta*". Ukoliko žena ne želi mijenjati redovni raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugog pakovanja.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Djeca i adolescenti

Lijek Logest je indiciran samo nakon menarhe.

Starija populacija

Nije primjenjivo. Lijek Logest nije indiciran nakon menopauze.

Korisnice sa oštećenjem funkcije jetre

Lijek Logest je kontraindiciran kod žena sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Vidjeti također poglavlje 4.3.

Korisnice sa oštećenjem funkcije bubrega

Nisu rađena ispitivanja sa lijekom Logest kod korisnica sa oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu promjene načina korištenja u ovoj populaciji korisnica.

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Kombinovani hormonalni kontraceptivi se ne smiju primjenjivati u sljedećim stanjima. Ukoliko se bilo koje od stanja pojavi prvi put tokom primjene kombinovanog hormonalnog kontraceptiva, lijek treba odmah prestati uzimati.

- Prisustvo rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija - prisutna venska tromboembolija (na antikoagulansima) ili venska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
 - Veliki hirurški zahvat sa dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti poglavlje 4.4.)
 - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisustva višestrukih faktora rizika (vidjeti poglavlje 4.4.)
- Prisustvo rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija - postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
 - Cerebrovaskularna bolest - postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski atak, TIA)
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna antitijela (antikardiolipinska antitijela, lupus antikoagulant)
 - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti
 - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisustva većeg broja faktora rizika (vidjeti poglavlje 4.4.) ili jednog ozbiljnog faktora rizika, kao što je:
 - diabetes mellitus sa vaskularnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija
 - Teška bolest jetre tako dugo dok se vrijednosti jetrenih funkcija nisu vratile u normalu
 - Postojeći tumori jetre (benigni ili maligni) ili njihovo postojanje u anamnezi
 - Dijagnosticirani maligni procesi na koje su utjecali spolni steroidi ili sumnja da oni postoje (npr. genitalnih organa ili dojki)
 - Nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
 - Trudnoća ili sumnja na trudnoću
 - Preosjetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

Lijek Logest je kontraindiciran za istovremenu primjenu sa lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti poglavlje 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja

Ukoliko je prisutno neko od niže navedenih stanja ili faktora rizika, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka Logest.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili faktora rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom ljekaru kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu lijeka Logest.

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombinovanog hormonalnog kontraceptiva (CHC) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kada se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimati ili noretisteron povezani su sa najmanjim rizikom od venske tromboembolije (VTE).** Drugi lijekovi, kao što je lijek Logest, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog

lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najmanji rizik od venske tromboembolije (VTE) treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od venske tromboembolije (VTE) uz lijek Logest i kako njeni trenutno prisutni faktori rizika utječu na taj rizik te da je njen rizik od venske tromboembolije (VTE) najveći tokom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećavan kada se kombinovani hormonalni kontraceptivi ponovo počnu primjenjivati nakon pauze u trajanju od 4 ili više sedmica.

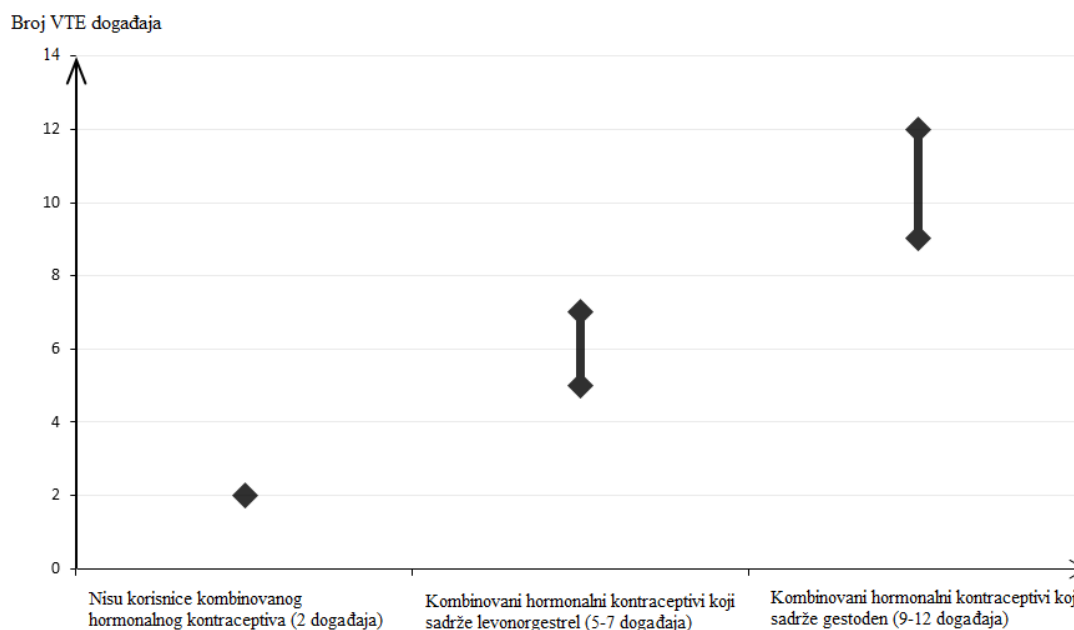
Približno 2 žene na njih 10000 koje ne primjenjuju kombinovane hormonalne kontraceptive i nisu trudne razvit će vensku tromboemboliju (VTE) u periodu od godinu dana. Međutim, kod pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, u zavisnosti od njenih postojećih faktora rizika (vidjeti u nastavku).

Procjenjuje se¹ da će od 10000 žena koje uzimaju kombinovani hormonalni kontraceptiv koji sadrži gestoden njih 9 do 12 razviti vensku tromboemboliju (VTE) u godinu dana; to je usporedivo sa približno 6² žena koje uzimaju kombinovani hormonalni kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

U oba slučaja, broj slučajeva venske tromboembolije (VTE) u godinu dana manji je od broja koji se očekuje kod žena tokom trudnoće i postpartalnog perioda.

Venska tromboembolija (VTE) može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

Broj događaja venske tromboembolije (VTE) na 10000 žena u godinu dana



Kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva izuzetno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijalnim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

Faktori rizika za vensku tromboemboliju (VTE)

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija kod korisnica kombinovanih hormonalnih

¹ Ove incidence su bile procijenjene na temelju ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, upotrebom relativnih rizika za različite lijekove u usporedbi sa kombinovanim hormonalnim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel.

² Srednja tačka raspona od 5 do 7 na 10000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja kombinovanih hormonalnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

kontraceptiva može biti znatno povećan kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ukoliko je prisutan veći broj faktora rizika (vidjeti tabelu).

Lijek Logest je kontraindiciran kod žena sa većim brojem faktora rizika zbog kojih imaju visoki rizik od venske tromboze (vidjeti poglavlje 4.3.). Ukoliko žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik od venske tromboembolije (VTE). Ukoliko se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinovani hormonalni kontraceptiv (vidjeti poglavlje 4.3.).

Tabela: Faktori rizika za vensku tromboemboliju (VTE)

Faktor rizika	Napomena
Gojaznost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa tjelesne mase. Posebno je važno razmotriti da li su prisutni i drugi faktori rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki hirurški zahvat, bilo kakav hirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurohirurški zahvat ili velika trauma	U tim situacijama savjetuje se prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog hirurškog zahvata najmanje četiri sedmice prije) i nastaviti sa primjenom tek nakon što prođu dvije sedmice od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije kako bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ukoliko primjena lijeka Logest nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti liječenje antitromboticima.
Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom više od 4 sata također može biti faktor rizika za vensku tromboemboliju (VTE), posebno kod žena sa drugim faktorima rizika	
Pozitivna porodična anamneza (venska tromboembolija (VTE) kod braće, sestara ili roditelja, posebno u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine)	Ukoliko se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijaliste prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg kombinovanog hormonalnog kontraceptiva.
Druga zdravstvena stanja povezana sa venskom tromboembolijom (VTE)	Karcinom, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremički sindrom, hronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Posebno nakon 35. godine života

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a posebno u periodu 6 sedmica babinja (za informacije o "Trudnoći i dojenju" vidjeti poglavlje 4.6.).

Simptomi venske tromboembolije (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste ljekara da uzimaju kombinovani hormonalni kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno otjecanje noge i/ili stopala ili otjecanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju;
- povećanu toplinu zahvaćene noge; crvenilo ili promjenu boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan sa hemoptizom;
- oštru bol u prsima;
- jaku ošamućenost ili omaglicu;
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Neki od ovih simptoma (npr. "nedostatak zraka", "kašalj") nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, otjecanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ukoliko okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja su povezala primjenu kombinovanih hormonalnih kontraceptiva sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkta miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitornog ishemijskog ataka, moždanog udara). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Faktori rizika za arterijsku tromboemboliju (ATE)

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva povećan je kod žena sa faktorima rizika (vidjeti tabelu). Lijek Logest je kontraindiciran ukoliko žena ima jedan ozbiljan ili više faktora rizika za arterijsku tromboemboliju (ATE) zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti poglavlje 4.3.). Ukoliko žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u tom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik. Ukoliko se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinovani hormonalni kontraceptiv (vidjeti poglavlje 4.3.).

Tabela: Faktori rizika za arterijsku tromboemboliju (ATE)

Faktor rizika	Napomena
Povećana dob	Posebno iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ukoliko žele koristiti kombinovanu hormonalnu kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Gojaznost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa tjelesne mase. Posebno važno kod žena sa dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna porodična anamneza (arterijska tromboembolija (ATE) kod braće, sestara ili roditelja, posebno u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine života)	Ukoliko se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijaliste prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg kombinovanog hormonalnog kontraceptiva.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tokom primjene kombinovanog hormonalnog kontraceptiva (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene.

Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim vaskularnim događajima	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematozus
---	---

Simptomi arterijske tromboembolije (ATE)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste ljekara da uzimaju kombinovani hormonalni kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, posebno na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće sa hodaњem, omaglicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće sa vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjesticu sa ili bez napada.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornom ishemijskom ataku (TIA).

Simptomi infarkta miokarda mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsima, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagodu koja se širi na leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu;
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Tumori

Najvažniji faktor rizika za nastanak karcinoma grlića maternice je perzistentna HPV infekcija (humani papilloma virus). Neka epidemiološka ispitivanja su ukazala na to da dugotrajna primjena kombinovanih hormonalnih kontraceptiva može dodatno doprinijeti povećanju rizika za nastanak karcinoma grlića maternice, ali i dalje postoje nesuglasice o tome u kojoj se mjeri ta spoznaja može pripisati popratnim učincima, na primjer skriningom za karcinom grlića materice te seksualnim ponašanjem uljučujući primjenu mehaničke kontracepcije.

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja je pokazala da postoji blago povećani relativni rizik (RR=1,24) od dijagnosticiranja karcinoma dojke kod žena koje upravo koriste kombinovani hormonalni kontraceptiv. Povećani rizik postepeno nestaje tokom perioda od 10 godina nakon prestanka primjene kombinovanih hormonalnih kontraceptiva. Karcinom dojke je rijedak kod žena mlađih od četrdeset godina te je zbog toga povećan broj dijagnoza karcinoma dojke kod trenutnih i donedavnih korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva malen u odnosu na sveukupan rizik od karcinoma dojke. Ta istraživanja ne pružaju dokaz da bi kombinovani hormonalni kontraceptivi izazvali karcinom dojke. Zapaženi obrazac povećana rizika može biti povezan sa ranije dijagnosticiranim karcinomom dojke kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva, biološkim učincima kombinovanih hormonalnih kontraceptiva, ili kombinaciji oboje. Karcinom dojke koji se dijagnosticira kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva biva u manje uznapredovaloj fazi nego karcinomi dijagnosticirani kod žena koje ih nikad nisu uzimale.

U rijetkim slučajevima kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva zapaženi su benigni tumori jetre, a maligni u još rjeđim slučajevima. U pojedinačnim slučajevima ti tumori su doveli do po život opasnog krvarenja u abdomenu. Tumor jetre treba uzeti u obzir u slučaju diferencijalne dijagnoze jake boli u gornjem abdomenu, povećanja jetre ili znakova krvarenja u abdomenu kod žena koje uzimaju kombinovani hormonalni kontraceptiv.

Zloćudne bolesti mogu biti opasne po život ili mogu imati smrtni ishod.

Ostala stanja

Kod žena sa hipertrigliceridemijom ili kod onih koje u porodičnoj anamnezi imaju hipertrigliceridemiju može postojati povećani rizik od nastanka pankreatitisa tokom primjene kombinovanih hormonalnih kontraceptiva.

Iako je malo povišenje krvnog pritiska zabilježeno kod mnogih žena koje uzimaju kombinovane hormonalne kontraceptive, klinički značajna povišenja su rijetka. Ipak, ukoliko se tokom primjene kombinovanog hormonalnog kontraceptiva razvije klinički značajna hipertenzija, tada je pametno da žena prekine uzimati kombinovani hormonalni kontraceptiv te započne liječenje hipertenzije. Kada se to smatra prikladnim, može se nastaviti sa primjenom kombinovanih hormonalnih kontraceptiva ukoliko se vrijednosti krvnog pritiska normaliziraju antihipertenzivnom terapijom.

U trudnoći i pri primjeni kombinovanih hormonalnih kontraceptiva zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, ali dokaz o povezanosti sa primjenom kombinovanih hormonalnih kontraceptiva je neuvjerljiv: žutica i/ili svrbež povezan sa holestazom, stvaranje žučnog kamena, porfirija, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova chorea, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan sa otosklerozom.

Exogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Akutni ili hronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombinovanih hormonalnih kontraceptiva sve dok se markeri jetrenih funkcija ne vrate u normalu. Ponovna pojava holestatske žutice koja je prvi put zabilježena tokom trudnoće ili prijašnje primjene spolnih steroida zahtijeva prekid primjene kombinovanih hormonalnih kontraceptiva.

Iako kombinovani hormonalni kontraceptivi mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju na glukozu, nema dokaza za potrebu utjecanja na režim terapije kod dijabetičarki koje koriste niskodozirane kombinovane hormonalne kontraceptive (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Ipak, dijabetičarke treba pažljivo nadzirati dok uzimaju kombinovane hormonalne kontraceptive.

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis se dovode u vezu sa primjenom kombinovanih hormonalnih kontraceptiva.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonalnih kontraceptiva (vidjeti poglavlje 4.8.). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate ljekaru.

Kloazma se može pojaviti povremeno, posebno kod žena koje imaju anamnezu kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinovane hormonalne kontraceptive.

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Logest, mora se uzeti cjelokupna povijest bolesti (uključujući porodičnu anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni pritisak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti poglavlje 4.3.) i upozorenjima (vidjeti poglavlje 4.4.). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan sa lijekom Logest u usporedbi sa drugim kombinovanim hormonalnim kontraceptivima, na simptome venske tromboembolije (VTE) i arterijske tromboembolije (ATE), poznate faktore rizika i šta učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputstvo za pacijenta i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda se trebaju temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonalni kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

Smanjena učinkovitost

Učinkovitost kombinovanih hormonalnih kontraceptiva može biti smanjena, na primjer u slučaju propuštene tablete (poglavlje "*Postupanje u slučaju propuštenih tableta*"), gastro-intestinalnih poremećaja (poglavlje "*Savjet u slučaju probavnih poremećaja*") ili konkomitantnih lijekova (poglavlje "*Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*").

Smanjena kontrola ciklusa

Tokom primjene svih kombinovanih hormonalnih kontraceptiva može se pojaviti nepravilno krvarenje (tačkasto ili probojno krvarenje), posebno tokom prvih mjeseci primjene. Zbog toga procjena bilo kakvog nepravilnog krvarenja ima smisla tek nakon perioda prilagođavanja od tri ciklusa.

Ukoliko se nepravilnosti u krvarenju nastave ili pojave nakon prethodno urednih ciklusa, tada treba razmotriti nehormonske uzroke te indicirati prikladne mjere dijagnosticiranja da se isključe malignosti ili trudnoća. One mogu uključivati kiretažu.

Kod nekih žena krvarenje se neće pojaviti tokom perioda neuzimanja tablete. Ukoliko su kombinovani hormonalni kontraceptivi uzimani u skladu sa uputama opisanim u poglavlju "*Doziranje i način primjene*", nije vjerovatno da je žena trudna. Ipak, ukoliko kombinovani hormonalni kontraceptivi nisu uzimani u skladu sa uputama prije prvog nepojavljivanja krvarenja ili ukoliko se nisu pojavila dva krvarenja, treba isključiti trudnoću prije nastavka uzimanja kombinovanih hormonalnih kontraceptiva.

Upozorenja o pomoćnim supstancama

Jedna tableta sadrži 37,155 mg laktoza hidrata. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "*Lapp laktoze*" ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Jedna tableta sadrži 19,660 mg saharoze. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltoza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Kako bi se identifikovale moguće interakcije moraju se provjeriti informacije za propisivača za lijekove koji će se uzimati istovremeno.

Učinci drugih lijekova na lijek Logest

Interakcije se mogu pojaviti sa lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime što može rezultirati povećanim klirensom spolnih hormona i koji mogu dovesti do probojnog krvarenja i/ili kontracepcijskog neuspjeha.

Indukcija enzima se može primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima se općenito opaža unutar nekoliko sedmica. Nakon prekida liječenja, stanje indukcije enzima može trajati otprilike 4 sedmice.

Žene koje u liječenju koriste bilo koji od ovih lijekova trebaju privremeno koristiti mehaničku kontracepciju uz primjenu oralnog kontraceptiva ili izabrati drugu metodu kontracepcije. Mehaničku kontracepciju treba koristiti tokom primjene konkomitantnog lijeka i 28 dana nakon prekida liječenja.

Ukoliko period tokom kojeg se koristi mehanička kontracepcija traje nakon uzimanja zadnje tablete iz pakovanja kombinovanog hormonalnog kontraceptiva, sljedeće pakovanje treba započeti odmah bez uobičajene pauze uzimanja.

Žene koje se liječe antibioticima (osim rifampicina i grizeofulvina) trebaju koristiti mehaničku kontracepciju do 7 dana nakon prekida liječenja. Ukoliko period tokom kojeg se koristi mehanička kontracepcija traje nakon uzimanja zadnje tablete iz pakovanja kombinovanog hormonalnog kontraceptiva, sljedeće pakovanje treba započeti odmah bez uobičajene pauze uzimanja.

Supstance koje povećavaju klirens kombinovanih hormonalnih kontraceptiva (smanjena učinkovitost kombinovanih hormonalnih kontraceptiva indukcijom enzima), npr.:

fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, a moguće i okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin te proizvodi koji sadrže kantaron.

Supstance sa promjenjivim učinkom na klirens kombinovanih hormonalnih kontraceptiva, npr:

Kada se primjenjuju zajedno sa kombinovanim hormonalnim kontraceptivima, mnogo inhibitora HIV/HCV proteaza i ne-nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze mogu povećati ili smanjiti plazma koncentracije estrogena ili progestina. U nekim slučajevima ove promjene mogu biti klinički značajne.

Supstance koje smanjuju klirens kombinovanih hormonalnih kontraceptiva (inhibitori enzima):

Jaki i umjereni inhibitori enzima CYP3A4, kao što su azolni antifungici (npr. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem i sok od grejpfruta mogu povećati koncentracije estrogena ili progestina u plazmi, ili oboje.

Doze etorikoksiba od 60 do 120 mg na dan pokazale su da povećavaju koncentraciju etinilestradiola u plazmi od 1,4 do 1,6 puta kada se uzimaju istovremeno sa kombinovanim hormonalnim kontraceptivima koji sadrže 0,035 mg etinilestradiola.

Učinci kombinovanih hormonalnih kontraceptiva na druge lijekove

Hormonalni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam određenih lijekova. U skladu sa tim, njihova koncentracija u plazmi i tkivu može se povećati (na primjer, ciklosporin) ili smanjiti (na primjer, lamotrigin).

In vitro, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i mehanički inhibitor enzima CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2. U kliničkim ispitivanjima primjena hormonalnih kontraceptiva koji su sadržavali etinilestradiol nije dovela do nikakvog, pa čak ni do blagog povećanja koncentracije supstrata za enzim CYP3A4 u plazmi (npr. midazolama), dok se koncentracije supstrata za enzim CYP1A2 u plazmi mogu povećati blago (npr. teofilina) ili umjereno (npr. melatonina i tizanidina).

- Farmakodinamičke interakcije

Tokom kliničkih ispitivanja kod pacijentica sa infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih sa lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji sa ribavirinom ili bez njega, povećanja vrijednosti transaminaza (ALT-a) više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (ULN, *eng. upper limit of normal*) značajno su se češće javljala kod žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonalni kontraceptivi. Osim toga, povećanje vrijednosti ALT-a zabilježeno je i kod pacijentica liječenih sa glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonalni kontraceptivi (vidjeti poglavlje 4.3.).

Stoga, korisnice lijeka Logest moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr., kontraceptiv koji sadrži samo progestogen ili nehormonalne metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje sa navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Logest se može ponovo uvesti 2 sedmice nakon završetka liječenja sa tim kombiniranim režimima.

Drugi oblici interakcija

Laboratorijski testovi

Primjena kontraceptivnih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biohemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadubrežnih žlijezda i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipidne/lipoproteinske frakcije, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar referentnih laboratorijskih raspona.

Upozorenje: kako bi se otkrile moguće interakcije, treba proučiti sažetak karakteristika lijeka konkomitantnih lijekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek Logest nije indiciran tokom trudnoće. Ukoliko dođe do trudnoće tokom terapije sa lijekom Logest, mora se prekinuti njihovo korištenje. Ipak, velika epidemiološka ispitivanja nisu otkrila ni povećani rizik od nastanka urođenih mana kod djece čije su majke uzimale kombinovane hormonalne kontraceptive prije trudnoće ni teratogeni učinak kada su kombinovani hormonalni kontraceptivi uzimani nenamjerno tokom rane trudnoće.

Povećani rizik od venske tromboembolije (VTE) tokom postporođajnog perioda mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Logest (vidjeti poglavlja 4.2. i 4.4.).

Dojenje

Kombinovani hormonalni kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako da smanje količinu mlijeka te mu promijene sastav. Zbog toga primjena kombinovanih hormonalnih kontraceptiva općenito nije preporučljiva sve dok majka doji. Male količine kontraceptivnih steroida i/ili njihovih metabolita mogu biti izlučene u mlijeku.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Nije zapažen utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

4.8.1 Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježeni neželjeni efekti primjene lijeka Logest su mučnina, bol u abdomenu, povećanje tjelesne težine, glavobolja, depresivna raspoloženja, promjena raspoloženja, bol u prsima, zategnutost dojki. Oni se pojavljuju kod $\geq 1\%$ korisnica.

Ozbiljni neželjeni efekti su arterijska i venska tromboembolija.

4.8.2 Tabelarni popis neželjenih efekata

Neželjeni efekti koji su zabilježeni kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva, ali za koje povezanost nije ni potvrđena ni opovrgnuta, su*:

Sistem organa (MedDRA)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji oka			nepodnošenje kontaktnih leća	
Poremećaji probavnog sistema	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljev		
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost	pogoršanje simptoma nasljednog ili stečenog angioedema
Pretrage	povećanje tjelesne težine		smanjenje tjelesne težine	
Poremećaji metabolizma i prehrane		zadržavanje tečnosti		
Poremećaji nervnog	glavobolja	migrena		

sistema				
Psihijatrijski poremećaji	depresivna raspoloženja, promjene raspoloženja	smanjeni libido	povećani libido	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	bol u prsima, osjetljivost dojki	hipertrofija dojki	vaginalni iscjedak, iscjedak iz dojki	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija	<i>erythema nodosum, erythema multiforme</i>	
Vaskularni poremećaji			venski i arterijski tromboembolijski događaji**	

* Naveden je najprikladniji MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) termin (verzija 12.0) koji opisuje određene neželjene efekte. Sinonimi ili povezana stanja nisu navedeni, ali također ih treba uzeti u obzir.

** - procijenjena učestalost iz epidemioloških ispitivanja koja su obuhvatila grupu kombinovanih oralnih kontraceptiva

- "venski i arterijski tromboembolijski događaji" obuhvataju slijedeće medicinske pojmove: periferna okluzija, tromboza i embolija dubokih vena/plućna vaskularna okluzija, tromboza, embolija i infarkt/infarkt miokarda/cerebralni infarkt i moždani udar koji nisu specificirani kao hemoragijski

4.8.3 Opis odabranih neželjenih efekata

Kod žena koje koriste kombinovanu hormonalnu kontracepciju zabilježen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u poglavlju 4.4.

Neželjeni efekti sa veoma niskom učestalošću pojavljivanja ili sa odgođenim nastupanjem simptoma koji se smatraju povezanim sa grupom kombinovanih oralnih kontraceptiva navedeni su dolje (vidjeti također poglavlja "Kontraindikacije" i "Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi"):

Tumori

- učestalost dijagnosticiranja raka dojke je veoma blago povećana kod korisnica oralnih kontraceptiva. S obzirom da je rak dojke rijedak kod žena mlađih od 40 godina, taj povećani broj je malen u odnosu na sveukupni rizik od raka dojke. Nije poznato da li postoji direktna povezanost sa korisnicama kombinovanih oralnih kontraceptiva.
- tumori jetre (benigni i maligni)

Druga stanja

- žene sa hipertrigliceridemijom (povećani rizik za pankreatitis kada se uzimaju kombinovani oralni kontraceptivi)
- hipertenzija
- pojava ili pogoršanje stanja za koje nije jasna poveznica sa kombinovanim oralnim kontraceptivima: žutica i/ili svrbež povezani saolestazom; stvaranje kamenaca; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitičko-uremički sindrom; Sydenhamova chorea; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan sa otosklerozom
- poremećena funkcija jetre
- promjene u toleranciji glukoze ili učinak na perifernu inzulinsku rezistenciju
- Crohnova bolest, ulcerozni kolitis
- kloazma

Interakcije

Prodorno krvarenje i/ili neučinkovita kontracepcija mogu biti rezultat interakcija drugih lijekova (induktora enzima) sa oralnim kontraceptivima (vidjeti poglavlje “*Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*”).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Dosada nema kliničkih iskustava sa predoziranjem. Simptomi koji se mogu pojaviti u slučaju predoziranja su: mučnina, povraćanje i krvarenje zbog hormonalnog ustezanja. Krvarenje zbog hormonalnog ustezanja može se pojaviti i kod djevojaka prije menarhe, ukoliko su slučajno uzele lijek. Ne postoji antidot u slučaju predoziranja, a daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Hormonski kontraceptivi za sistemsku primjenu; progesteroni i estrogeni, fiksne kombinacije
ATC kod: G03AA10

Kontracepcijski učinak kombinovanih hormonalnih kontraceptiva zasniva se na međudjelovanju različitih faktora, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene u cervikalnoj sekreciji.

Osim zaštite od trudnoće, kombinovani hormonalni kontraceptivi imaju i druga pozitivna svojstva, koja, uz negativna svojstva (vidjeti poglavlja 4.4. “*Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi*” te 4.8. “*Neželjeni efekti*”), mogu biti korisna u odlučivanju o metodi kontracepcije. Ciklus je pravilniji, mjesečnica je često manje bolna i krvarenje je manje obilno. Posljednje se može očitovati u smanjenju učestalosti nedostatka željeza. Uz to, postoji dokaz o smanjenom riziku od nastanka karcinoma endometrija te jajnika. Nadalje, pokazalo se da više doze kombinovanih hormonalnih kontraceptiva (0,05 mg etinilestradiola) smanjuju postotak učestalosti nastanka cista na jajnicima, upalnih bolesti zdjelice, benignih bolesti dojki te vanmaternične trudnoće. Još treba potvrditi da li se to odnosi i na niskodozirane kombinovane hormonalne kontraceptive.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

- **Gestoden**

Apsorpcija

Oralno primjenjen gestoden se brzo i potpuno apsorpira. Vrhunac koncentracije u serumu od 3,5 mg/ml doseže se otprilike 1 sat nakon pojedinačnog uzimanja. Bioraspoloživost je otprilike 99%.

Distribucija

Gestoden se veže na serumski albumin te na globulin koji veže spolne hormone (SHBG - eng. *sex hormone binding globulin*). Samo 1,3% ukupne koncentracije lijeka u serumu je prisutno kao slobodni steroid, 69% je specifično vezano na SHBG. Povećanje globulina koji veže spolne hormone (SHBG) inducirano etinilestradiolom utječe na vezivanje gestodena na proteine u serumu, što izaziva povećanje koncentracije frakcije vezane na SHBG, te smanjenje koncentracije frakcije vezane na albumin. Volumen distribucije gestodena je otprilike 0,7 l/kg.

Biotransformacija

Gestoden se potpuno metabolizira poznatim putevima metabolizma steroida. Klirens iz seruma je otprilike 0,8 ml/min/kg. Kada se gestoden akutno davao zajedno sa etinilestradiolom, nije pronađena nikakva direktna interakcija.

Eliminacija

Razine gestodena u serumu se smanjuju u dvije faze. Posljednji stepen eliminacije je obilježen poluvremenom eliminacije od otprilike 12 sati. Gestoden se ne izlučuje u nepromjenjenom obliku. Njegovi metaboliti se izlučuju putem žuči i urina u odnosu otprilike 6 naprema 4. Poluvrijeme eliminacije metabolita je otprilike 1 dan.

Uslovi ravnotežnog stanja

Na farmakokinetiku gestodena utječu razine globulina koji veže spolne hormone (SHBG), koje se povećavaju dvaputa kada se gestoden primjenjuje uz etinilestradiol. Po svakodnevnom uzimanju, razine lijeka u serumu se povećavaju otprilike četiri puta dok ne dosegnu ravnotežno stanje tokom druge polovine terapijskog ciklusa.

• **Etinilestradiol**

Apsorpcija

Oralno primjenjen etinilestradiol se brzo i potpuno apsorpira. Maksimalna koncentracija u serumu od otprilike 65 pg/ml doseže se unutar 1,7 sati. Tokom apsorpcije i prvim prolazom kroz jetru etinilestradiol se u značajnoj mjeri metabolizira, što rezultira prosječnom oralnom bioraspoloživosti od otprilike 45% sa značajnim međupojedinačnim razlikama od otprilike 20-65%.

Distribucija

Etinilestradiol se nespecifično u velikoj mjeri veže na serumski albumin (otprilike 98%) te inducira povećanje koncentracija SHBG u serumu. Ustanovljen je vidljivi volumen distribucije od otprilike 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol je podložan presistemskom konjugiranju u sluznici tankog crijeva i u jetri. Etinilestradiol se ponajprije metabolizira aromatskom hidroksilacijom, ali stvara se široki spektar hidroksiliranih i metiliranih metabolita koji su prisutni kao slobodni metaboliti te kao konjugati sa glukuronidima i sulfatima. Zabilježeni stepen klirensa je bio otprilike 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminacija

Razine etinilestradiola u serumu se smanjuju u dva stepena eliminacije koji se karakterišu poluvremenom eliminacije od otprilike 1 sat, odnosno 10-20 sati. Nepromjenjeni lijek se ne izlučuje, a metaboliti etinilestradiola se izlučuju putem urina i žuči u odnosu 4 naprema 6. Poluvrijeme eliminacije metabolita je otprilike 1 dan.

Uslovi ravnotežnog stanja

U skladu sa promjenjivim poluvremenom eliminacije krajnjeg stepena eliminacije iz seruma te svakodnevnim unosom, razine ravnotežnog stanja etinilestradiola u serumu se dostižu otprilike nakon sedam dana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne toksičnosti. Ipak, treba imati na umu da s polni steroidi mogu potaknuti rast određenih tkiva i tumora koji zavise od hormona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra:

laktoza monohidrat
kukuruzni škrob
povidon 25
magnezijev stearat

Ovojnica:

saharoza
povidon 90
makrogol 6000
kalcijev karbonat
talk
montanglikol vosak

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Zaštititi od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Logest obložene tablete se nalaze u blister pakovanju koje se sastoji od prozirnog PVC filma i metalne aluminijske folije.

Blister pakovanje sadrži 21 obloženu tabletu.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA:

(administrativno sjedište)

Bayer Aktiengesellschaft
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer AG
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o. Sarajevo
Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-5135/21 od 30.06.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Maj 2023.