

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Logest 0,02 mg / 0,075 mg obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Tableta je bijele boje, okrugla s 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 čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod uzimanja lijeka Logest u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Kako uzimati Logest*

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

Obložene tablete se moraju uzimati prema redosljedu navedenom na pakiranju svaki dan u otprilike isto vrijeme, s nešto tekućine ako je to potrebno. Dnevno se uzima jedna tableta tijekom 21 uzastopnog dana. Sa sljedećim pakiranjem se počinje nakon sedmodnevnog razdoblja neuzimanja tableta tijekom 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 pakiranja.

##### **Kako započeti s uzimanjem lijeka Logest**

- Prvi ciklus liječenja (ako prethodno nisu uzimani hormonski kontraceptivi u prošlom mjesecu):

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

- Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK= *kombinirani hormonski kontraceptiv*), vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera

Preporučljivo je da žena počne uzimati Logest dan nakon posljednje uzete hormonske tablete (posljednje tablete koja sadržava djelatnu tvar) prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva. U slučaju primjene vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, najbolje je da žena započne s uzimanjem Logest obloženih tableta na dan uklanjanja zadnjeg prstena ili flastera iz pakiranja jednog ciklusa, ali najkasnije u vrijeme njihove iduće aplikacije.

- Prelazak s metoda zaštite protiv začeća koje sadrže samo progestagen (minipilula, injekcija, implantat) ili s intrauterinog sustava koji otpušta progestagen

Žena može preći bilo koji dan s minipilule (s implantata ili intrauterinog sustava na dan njihova uklanjanja, s injekcije u vrijeme sljedeće injekcije), ali ju u svim tim slučajevima treba savjetovati da dodatno primjenjuje mehaničku zaštitu prvih 7 dana uzimanja tableta.

- Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može s uporabom započeti odmah. Ako to učini, ne treba primjenjivati dodatne metode kontracepcije.

- Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju

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

Ženama treba savjetovati da s uzimanjem tableta započnu od 21. do 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako započne kasnije, ženi treba savjetovati da dodatno primijeni mehaničku zaštitu tijekom prvih sedam dana uzimanja tableta. Ipak, ako je već došlo do spolnog odnosa, trudnoća treba biti isključena prije primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva ili žena treba pričekati prvu mjesečnicu.

### **Postupanje u slučaju propuštenih tableta**

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

Ako korisnica kasni s 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 dulje od sedam dana
2. Potrebno je sedam dana neprekinuta uzimanja tableta kako bi se održala prikladna supresija osovine hipotalamus – hipofiza – jajnici.

Sukladno tim pravilima, u svakodnevnoj praksi se može dati sljedeći savjet:

- Prvi tjedan

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

- Drugi tjedan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako 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, ako to nije slučaj, ili je žena propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da primijeni dodatne metode kontracepcije sljedećih sedam dana.

- Treći tjedan

Rizik od smanjene pouzdanosti je neizbježan zbog predstojećeg razdoblja neuzimanja tableta. Ipak, prilagodbom rasporeda uzimanja tableta smanjena kontracepcijska zaštita može biti spriječena. Ako 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. Ako 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 ako to znači uzimanje dvije tablete istovremeno. Nakon toga nastavlja se uzimanje tableta u uobičajeno vrijeme. Sljedeće pakiranje treba započeti odmah nakon što se prethodno potroši, odnosno ne bi smjelo biti razmaka između pakiranja. Malo je vjerojatno da će u korisnice nastupiti krvarenje dok se ne potroši drugo pakiranje, ali može se pojaviti točkasto ili probojno krvarenje u dane uzimanja tableta.
2. Ženi također može biti savjetovano da prekine uzimanje tableta iz upravo korištenog pakiranja. Tada treba slijediti razdoblje od sedam dana neuzimanja tableta, uključujući i dane kada je propustila uzeti tabletu te nakon toga nastaviti s novim pakiranjem.

Ako je žena propustila uzeti tabletu i nakon toga nema krvarenja u prvom razdoblju neuzimanja tableta, valja 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 7 dana nakon probavnih smetnji. Ako spomenutih 7 dana prelazi kraj prvog pakiranja, treba započeti sa sljedećim pakiranjem bez pauze. Malo je vjerojatno da će u korisnice nastupiti krvarenje dok se ne potroši drugo pakiranje. Ako korisnica ne dobije krvarenje za vrijeme intervala bez tableta nakon drugog pakiranja, treba se isključiti mogućost trudnoće prije početka primjene sljedećeg pakiranja.

Treba razmotriti druge opcije kontracepcije ako se očekuje da će probavne smetnje trajati dulje.

Ako dođe do povraćanja tri do četiri sata nakon uzimanja tablete, može se primijeniti savjet dan u odjeljku *Postupanje u slučaju propuštenih tableta*. Ako žena ne želi mijenjati redovit raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatne tablete iz drugoga pakiranja.

### ***Dodatni podaci o posebnim populacijama***

#### *Djeca i adolescenti*

Logest je indiciran samo nakon menarhe.

#### *Starija populacija*

Nije primjenjivo. Logest nije indiciran nakon menopauze.

### *Korisnice s oštećenjem funkcije jetre*

Logest je kontraindiciran u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre. Vidjeti također dio 4.3.

### *Korisnice s oštećenjem funkcije bubrega*

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

### Način primjene

Kroz usta.

## **4.3. Kontraindikacije**

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KOK-i) ne smiju se primjenjivati u niže navedenim stanjima. Ako se bilo koje od stanja javi prvi put tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva, lijek treba odmah prestati uzimati.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE 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 kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4)
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4)
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
  - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA)
  - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
  - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti
  - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
    - šećerna bolest s krvožilnim 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 djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Logest je kontraindiciran za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### *Upozorenja*

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

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

##### **Rizik od venske tromboembolije (VTE)**

Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što je Logest, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz Logest i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razviti će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).

Procjenjuje se<sup>1</sup> da će od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži gestoden njih 9 do 12 razviti VTE u godinu dana; to je usporedivo s približno 6<sup>2</sup> žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel.

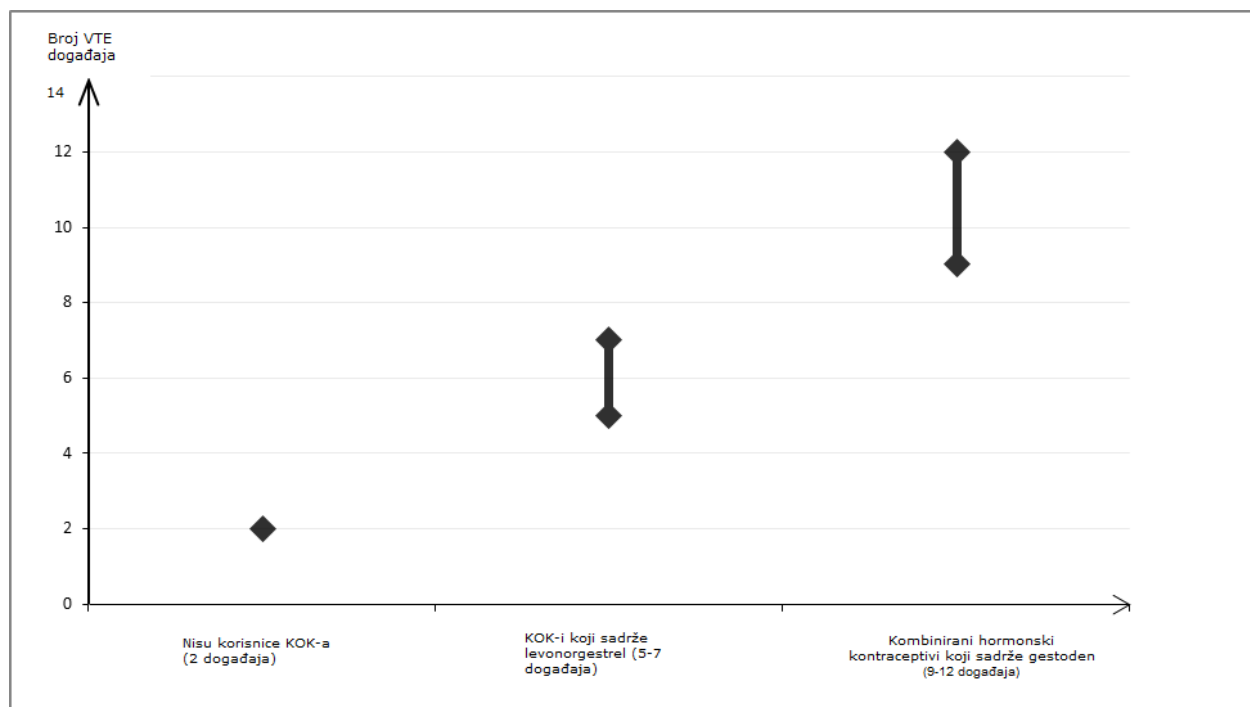
U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće i postpartalnog razdoblja.

VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

<sup>1</sup> Ove su incidencije bile procijenjene na temelju ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, uporabom relativnih rizika za različite lijekove u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel.

<sup>2</sup> Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6.

## Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



U korisnica KHK-a iznimno je rijetko bio zabilježen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

### Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Logest je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

**Tablica: Čimbenici rizika za VTE**

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase.  Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.  Ako primjena lijeka Logest nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko
Napomena: privremena imobilizacija	

uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećana dob	Osobito 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 osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o “Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).

### **Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)**

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzan ili nepravilni otkucaji 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, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako 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 povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Logest je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se ravnoteža koristi i rizika smatra negativnom, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KOK-a
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematodes.

### Simptomi ATE

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:



- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica s ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzan ili nepravilni otkucaji srca.

## Tumori

Najvažniji čimbenik rizika za nastanak karcinoma grlića maternice je perzistentna HPV infekcija (humani papilloma virus). Neke epidemiološke studije ukazale su na to da dugotrajna primjena kombiniranih hormonskih 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, primjerice *screening*-om za karcinom grlića maternice te seksualnim ponašanjem uključujući primjenu mehaničke kontracepcije.

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

U rijetkim slučajevima u korisnica kombiniranih hormonskih 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 u žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

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

## Ostala stanja

U žena s hipertrigliceridemijom ili u onih koje u obiteljskoj anamnezi imaju hipertrigliceridemiju može postojati povećan rizik od nastanka pankreatitisa tijekom primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Iako je malo povišenje krvnoga tlaka zabilježeno u mnogih žena koje uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive, klinički značajna povišenja su rijetka. Ipak, ako se tijekom primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva razvije klinički značajna hipertenzija, tada je pametno da žena prekine uzimati kombinirani hormonski kontraceptiv te započne liječenje hipertenzije. Kada se to smatra prikladnim, može se nastaviti s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva ako se vrijednosti krvnog tlaka normaliziraju antihipertenzivnom terapijom.

U trudnoći i pri primjeni kombiniranih hormonskih kontraceptiva zabilježena je pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, ali dokaz o povezanosti s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva je neuvjerljiv: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom, stvaranje žučnoga kamenca, porfirija, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova koreja, herpes u trudnoći, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

U žena s nasljednim angioedemom egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati njegove simptome.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene kombiniranih hormonskih kontraceptiva sve dok se markeri jetrenih funkcija ne vrata u normalu. Ponovna pojava kolestatičke žutice koja je prvi put zabilježena tijekom trudnoće ili prijašnje primjene spolnih steroida zahtijeva prekid uporabe kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Iako kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju na glukozu, nema dokaza za potrebu utjecanja na režim terapije u dijabetičarki koji se koriste nisko doziranim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Ipak, dijabetičarke valja pomno nadzirati dok uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive.

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis dovode se u vezu s primjenom kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 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 liječniku.

Kloazma se može javiti povremeno, posebice u žena koje imaju anamnezu kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinirane hormonske kontraceptive.

#### Povišenje ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnica kod kojih su virusne infekcije hepatitisom C (HCV) liječene lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, zabilježeno je povišenje transaminaza (ALT) više od 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti (ULN-engl. *upper limit of normal*) te je ono značajno učestalije u žena koje primjenjuju lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

#### Medicinski pregled / savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Logest, mora se uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik

povezan s lijekom Logest u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

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

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

### **Smanjena učinkovitost**

Učinkovitost kombiniranih hormonskih kontraceptiva može biti smanjena, primjerice u slučaju propuštene tablete (dio *Postupanje u slučaju propuštenih tableta*), gastro–intestinalnih poremećaja (dio *Savjet u slučaju probavnih poremećaja*) ili konkomitantnih lijekova (dio *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

### **Smanjena kontrola ciklusa**

Tijekom primjene svih kombiniranih hormonskih kontraceptiva može se pojaviti nepravilno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje), posebice tijekom prvih mjeseci uporabe. Zbog toga procjena bilo kakva nepravilna krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od tri ciklusa.

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

U nekih se žena krvarenje neće pojaviti tijekom razdoblja neuzimanja tablete. Ako su kombinirani hormonski kontraceptivi uzimani sukladno uputama opisanim u dijelu *Doziranje i način primjene*, nije vjerojatno da je žena trudna. Ipak, ako kombinirani hormonski kontraceptivi nisu uzimani sukladno uputama prije prvoga nepojavljivanja krvarenja ili ako se nisu pojavila dva krvarenja, valja isključiti trudnoću prije nastavka uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva.

### **Upozorenja o pomoćnim tvarima**

Jedna tableta sadrži 37,155 mg laktoza hidrata. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Jedna tableta sadrži 19,660 mg saharoze. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

### ***Učinci drugih lijekova na Logest***

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

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

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 tijekom primjene konkomitantnog lijeka i 28 dana nakon prekida liječenja.

Ako razdoblje tijekom kojeg se koristi mehanička kontracepcija traje nakon uzimanja zadnje tablete iz pakiranja kombiniranog hormonskog kontraceptiva, sljedeće pakiranje treba započeti odmah bez uobičajene stanke uzimanja.

Žene koje se liječe antibioticima (osim rifampicina i grizeofulvina) trebaju koristiti mehaničku kontracepciju do 7 dana nakon prekida liječenja. Ako razdoblje tijekom kojeg se koristi mehanička kontracepcija traje nakon uzimanja zadnje tablete iz pakiranja kombiniranog hormonskog kontraceptiva, sljedeće pakiranje treba započeti odmah bez uobičajene stanke uzimanja.

*Tvari koje povećavaju klirens KHK-a (smanjena učinkovitost KHK-a indukcijom enzima), npr.:* fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, a moguće i okskarbazepin, topiramid, felbamat, griseofulvin te proizvodi koji sadrže gospinu travu.

*Tvari s promjenjivim učinkom na klirens KHK-a, npr.:*

Kada se primjenjuju zajedno s KHK-ima, 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.

*Tvari koje smanjuju klirens KHK-a (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 grejpa mogu povišiti plazmatske koncentracije estrogena ili progestina, ili oboje.

Doze etorikoksiba od 60 do 120 mg na dan pokazale su da povišuju koncentraciju etinilestradiola u plazmi od 1,4 do 1,6 puta kad se uzimaju konkomitantno s kombiniranim hormonskim kontraceptivima koji sadrže 0,035 mg etinilestradiola.

### ***Učinci kombiniranih hormonskih kontraceptiva na druge lijekove***

Hormonski kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam određenih lijekova. Sukladno tome, njihova koncentracija u plazmi i tkivu može se povećati (primjerice, ciklosporin) ili smanjiti (primjerice, lamotrigin).

*In vitro*, etinilestradiol je reverzibilni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor enzima na temelju mehanizma CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2. U kliničkim ispitivanjima uzimanje hormonskih kontraceptiva koji su sadržavali etinilestradiol nije dovelo do nikakvog povišenja, ili je dovela do blagog povišenja plazmatskih koncentracija CYP3A4 supstrata (npr. midazolam), dok se plazmatske koncentracije CYP1A2 supstrata mogu povišiti blago (npr. teofilin) ili umjereni (npr. melatonin i tizanidin).

- Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena lijekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina može povišiti rizik od povišenja ALT-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Stoga se korisnice lijeka Logest moraju prebaciti na drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepcija samo progestagenom ili nehormonske metode) prije početka liječenja gore navedenom kombinacijom lijekova. Liječenje lijekom Logest može ponovno započeti 2 tjedna nakon završetka liječenja gore navedenom kombinacijom lijekova.

## **Drugi oblici interakcija**

### *Laboratorijski testovi*

Primjena kontraceptivnih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske 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, valja proučiti sažetak opisa svojstava lijeka konkomitantnih lijekova.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Logest nije indiciran tijekom trudnoće. Ako dođe do trudnoće tijekom terapije Logest obloženim tabletama, mora se prekinuti njihovo korištenje. Ipak, velike epidemiološke studije nisu otkrile ni povećani rizik od nastanka prirođenih mana u djece čije su majke uzimale kombinirane hormonske kontraceptive prije trudnoće ni teratogeni učinak kada su kombinirani hormonski kontraceptivi uzimani nenamjerno tijekom rane trudnoće.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene lijeka Logest (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### Dojenje

Kombinirani hormonski kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako da smanje količinu mlijeka te mu promijene sastav. Zbog toga primjena kombiniranih hormonskih 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 sa strojevima**

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

## **4.8 Nuspojave**

Najčešće prijavljene nuspojave primjenom lijeka Logest su mučnina, bol u abdomenu, povećanje tjelesne težine, glavobolja, depresivna raspoloženja, promjena raspoloženja, bol u prsnom košu, zategnutost dojki. One se javljaju u  $\geq 1\%$  korisnica.

Ozbiljne nuspojave su arterijska i venska tromboembolija.

### **Tablični popis nuspojava**

Nuspojave koje su zabilježene u korisnica kombiniranih hormonskih kontraceptiva, ali za koje povezanost nije ni potvrđena ni opovrgnuta, su\*:

<b>Sustav organa (MedDRA)</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
Poremećaji oka			nepodnošenje kontaktnih leća
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljev	

Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost
Pretrage	povećanje tjelesne težine		smanjenje tjelesne težine
Poremećaji metabolizma i prehrane		retencija tekućine	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	migrena	
Psihijatrijski poremećaji	depresivna raspoloženja, promjene raspoloženja	smanjen libido	povećan libido
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	bol u prsnoj koži, osjetljivost dojki	hipertrofija dojki	vaginalni iscjedak, iscjedak iz dojki
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, urtikarija	<i>erythema nodosum, erythema multiforme</i>
Krvožilni poremećaji			venski i arterijski tromboembolijski događaji**

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

\*\* - procijenjena učestalost iz epidemioloških ispitivanja koja su obuhvatila skupinu kombiniranih oralnih kontraceptiva

- „venski i arterijski tromboembolijski događaji“ sažimaju sljedeće 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.

### Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen 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 dijelu 4.4.

Nuspojave s vrlo niskom učestalošću pojavljivanja ili s odgođenim početkom pojave simptoma koji se smatraju povezanim s grupom kombiniranih oralnih kontraceptiva navedene su dolje (vidjeti također dijelove *Kontraindikacije, Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi*):

#### Tumori

- učestalost dijagnosticiranja raka dojke blago je povećana u korisnicama oralnih kontraceptiva. Obzirom da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, taj povišeni broj je malen u odnosu na sveukupni rizik od raka dojke. Nije poznato postoji li direktna povezanost s korisnicama kombiniranih oralnih kontraceptiva.
- tumori jetre (benigni i maligni).

#### Druga stanja

- žene s hipertrigliceridemijom (povišeni rizik za pankreatitis kada se primjenjuju kombinirani oralni kontraceptivi)
- hipertenzija
- pojava ili pogoršanje stanja za koje nije jasna poveznica s kombiniranim oralnim kontraceptivima: žutica i/ili svrbež povezani s kolestazom; stvaranje kamenaca; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitičko uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; *herpes gestationis*; gubitak sluha povezan s otosklerozom
- u žena s nasljednim angioedemom vanjski estrogene mogu inducirati ili pogoršati simptome angioedema

- poremećena funkcija jetre
- promjene u toleranciji glukoze ili učinak na perifernu inzulinsku rezistenciju
- Chronova bolest, ulcerozni kolitis
- kloazma.

#### *Interakcije*

Probojno krvarenje i/ili neučinkovita kontracepcija mogu biti rezultat interakcija drugih lijekova (induktora enzima) s oralnim kontraceptivima (vidjeti dio *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

### **4.9 Predoziranje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije. ATK oznaka: G03AA10

Kontracepcijski učinak kombiniranih hormonskih kontraceptiva zasniva se na međudjelovanju različitih čimbenika, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene u cervikalnoj sekreciji.

Osim zaštite od trudnoće, kombinirani hormonski kontraceptivi imaju i druga pozitivna svojstva, koja, uz negativna svojstva (vidjeti dio 4.4. „Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi” te 4.8 „Nuspojave”), 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 kombiniranih hormonskih kontraceptiva (0,05 mg etinilestradiola) smanjuju postotak učestalosti nastanka cista na jajnicima, upalnih bolesti zdjelice, benignih bolesti dojki te vanmaternične trudnoće. Još treba potvrditi odnosi li se to i na niskodozirane kombinirane hormonske kontraceptive.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

- **Gestoden**

#### Apsorpcija

Oralno primijenjen gestoden brzo se i potpuno apsorbira. 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 uz globulin koji veže spolne hormone (SHBG – eng. *sex hormone binding globulin*). Samo 1,3% ukupne koncentracije lijeka u serumu prisutno je kao slobodni steroid, 69% specifično je vezano na SHBG. Povišenje globulina koji veže spolne hormone (SHBG)

inducirano etinilestradiolom utječe na vezanje gestodena na proteine u serumu, što uzrokuje povišenje koncentracije frakcije vezane uz SHBG, te smanjenje koncentracije frakcije vezane uz albumin. Volumen distribucije gestodena je otprilike 0,7 L/kg.

### Biotransformacija

Gestoden se potpuno metabolizira poznatim putevima metabolizma steroida. Klirens iz seruma jest otprilike 0,8 ml/min/kg. Kada se gestoden akutno davao zajedno s etinilestradiolom, nije nađena nikakva izravna interakcija.

### Eliminacija

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

### Uvjeti ravnotežnoga stanja

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

## • **Etinilestradiol**

### Apsorpcija

Oralno primijenjen etinilestradiol brzo se i potpuno apsorbira. Vrhunac koncentracije u serumu od otprilike 65 pg/ml doseže se unutar 1,7 sati. Tijekom apsorpcije i prvim prolazom kroz jetru etinilestradiol se u znatnoj mjeri metabolizira, što rezultira prosječno moralnom bioraspodjelivosti od otprilike 45% sa značajnim međupojedinačnim razlikama od otprilike 20–65%.

### Distribucija

Etinilestradiol se nespecifično u velikoj mjeri veže uz serumski albumin (otprilike 98%) te inducira povišenje 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 s glukuronidima i sulfatima. Zabilježeni stupanj klirensa bio je otprilike 2,3–7 ml/min/kg.

### Eliminacija

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dva stupnja eliminacije koji su karakterizirani poluvremenom eliminacije od otprilike 1 sat, odnosno 10–20 sati. Nepromijenjeni lijek se ne izlučuje, a metaboliti etinilestradiola izlučuju se putem urina i žuči u omjeru 4 naprama 6. Poluvrijeme eliminacije metabolita je otprilike 1 dan.

### Uvjeti ravnotežnog stanja

U skladu s promjenjivim poluvremenom eliminacije krajnjeg stupnja eliminacije iz seruma te svakodnevnim unosom, razine ravnotežnog stanja etinilestradiola u serumu dostižu se otprilike nakon tjedan 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, valja imati na umu da spolni steroidi mogu potaknuti rast određenih tkiva i tumora koji ovise o hormonima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra:*

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
povidon 25  
magnezijev stearat

*Ovojnica:*

saharoza  
povidon 90  
makrogol 6000  
kalcijev karbonat  
talk  
montanglikol vosak

### **6.2 Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

Blister-pakiranje sadrži 21 obloženu tabletu.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-466196823

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31.01.2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.09.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15. studenoga 2021.