

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОГЕСТ®

(LOGEST®)

Склад:

діючі речовини: ethinylestradiol, gestoden;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить етинілестрадіолу 20 мкг і гестодену 75 мкг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон; магнію стеарат; сахароза; поліетиленгліколь; кальцію карбонат; тальк; віск неіонний емульгований.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: кругла таблетка, вкрита оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, які застосовують при патології статевій сфері. Гормональні контрацептиви для системного застосування.

Код АТХ G03A A10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбіновані монофазні «міні-пілі», що містять естроген та прогестин. Індекс Перля скоригований: 0,07 (19095 циклів). Відсоток невдач може підвищуватися у випадку неправильного прийому або пропуску прийому таблеток.

Контрацептивна дія препарату Логест® базується на трьох взаємодоповнюючих факторах:

- на рівні гіпоталамо-гіпофізарної вісі шляхом пригнічення овуляції;
- на рівні цервікального слизу, який стає непроникним для міграції сперматозоїдів;
- на рівні ендометрія, який стає непридатним для імплантації.

Дані доклінічних досліджень з безпеки

Токсикологічні дослідження проводилися із кожною з діючих речовин окремо та у комбінації.

Дослідження гострої токсичності у тварин вказують на відсутність ризику, пов'язаного з випадковим передозуванням.

Дослідження із застосуванням повторних доз не виявили ризику для здоров'я людини. Тривале дослідження канцерогенності із застосуванням повторних доз не виявило канцерогенного потенціалу, однак невідомо, як статеві стероїди можуть впливати на ріст певних тканин у гормонзалежних пухлинах.

Дослідження ембріотоксичності, тератогенності та впливу на репродуктивну функцію не виявили особливого ризику при належному застосуванні естрогенів/прогестинів, однак необхідно негайно припинити лікування у разі ненавмисного їх застосування на початку вагітності.

Дослідження мутагенності *in vitro* та *in vivo* не виявили мутагенного потенціалу етинілестрадіолу та гестодену.

Фармакокінетика.

Етинілестрадіол

- швидко та повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті;
- максимальна концентрація у плазмі досягається через 1-2 години;
- при першому проходженні біологічна ефективність становить близько 45 %;
- етинілестрадіол зв'язується з альбуміном та підвищує здатність зв'язування глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ);
- період напіввиведення становить близько 28 годин;
- етинілестрадіол спочатку метаболізується шляхом ароматичного гідроксилювання, далі метилюється та гідроксилюється на вільні метаболіти, кон'югати (глюкуроніди та сульфати);
- кон'юговані похідні проходять кишково-печінкову циркуляцію;
- близько 40 % метаболітів виводяться із сечею, близько 60 % – з калом;
- *in vitro* етинілестрадіол є оборотним інгібітором CYP2C19, CYP1A1 та CYP1A2, так як і необоротним інгібітором CYP3A4/5, CYP2C8 та CYP2J2.

Гестоден

- швидко та повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті;
- максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години;
- відсутній ефект першого проходження, біодоступність є повною;
- гестоден сильно зв'язується із ГЗСГ;

- період напіввиведення становить близько 18 годин;
- ядро А зменшується, далі приводиться у форму глюкуроніду;
- близько 50 % гестодену виводиться із сечею, близько 33 % - з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Оральна контрацепція.

Протипоказання.

Комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) не можна застосовувати при наявності хоча б одного з нижчезазначених станів або захворювань. Якщо будь-який із цих станів виникає вперше при застосуванні КГК, застосування препарату слід негайно припинити.

Наявність або ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ):

- венозні тромбоемболічні явища на даний час (антикоагулянтна терапія) або в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА));
- відома спадкова або набута схильність до тромбів, венозної тромбоемболії (наприклад резистентність до активованого протейну С, включаючи фактор V Лейдена), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S;
- великі оперативні втручання із тривалою іммобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»);
- високий ризик венозної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ):

- артеріальна тромбоемболія - наявність артеріальної тромбоемболії на даний час або в анамнезі (наприклад інфаркту міокарда (ІМ)) або наявність продромальних станів (наприклад стенокардії);
- цереброваскулярні захворювання - наявність інсульту на даний час або в анамнезі або наявність продромальних станів (наприклад транзиторної ішемічної атаки (ТІА));
- відома спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії (наприклад гіпергомоцистемія) або наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт);
- мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі;
- високий ризик артеріальної тромбоемболії через наявність множинних факторів ризику

(див. розділ «Особливості застосування») або наявність одного із серйозних факторів ризику, таких як цукровий діабет з ураженням судин, тяжка артеріальна гіпертензія, тяжка дисліпопротеїнемія;

- наявність на даний час або в анамнезі тяжких захворювань печінки, доки показники функції печінки не повернуться до норми;
- наявність на даний час або в анамнезі пухлин печінки (доброякісних або злоякісних);
- відомі або підозрювані гормонзалежні злоякісні пухлини (наприклад, статевих органів або молочних залоз);
- вагінальна кровотеча нез'ясованої етіології;
- підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.

Логест® протипоказаний для одночасного застосування з лікарськими засобами, що містять звіробій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарат Логест® протипоказаний при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, глекапревір/пібрентасвір і софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (лікарські засоби для лікування вірусного гепатиту С). (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід ознайомитися з інформацією про лікарський засіб, який застосовують одночасно, для виявлення потенційних взаємодій.

Взаємодії між контрацептивами, до складу яких входять естрогени та прогестини, та іншими лікарськими засобами можуть призвести до збільшення або зменшення концентрацій естрогену/прогестину у плазмі крові.

Зниження рівнів естрогену/прогестину у плазмі крові може призвести до збільшення частоти міжменструальних кровотеч, порушень менструального циклу і потенційного зниження ефективності контрацептивів, що містять естрогени та прогестини.

Індукція ферментів може бути виявлена через декілька днів лікування. Максимальна індукція ферментів загалом спостерігається через декілька перших тижнів. Після відміни лікування індукція ферментів може тривати близько 4 тижнів.

Протипоказані комбінації

Звіробій. Зниження концентрації гормонального контрацептиву у плазмі крові внаслідок індукції ферментів препаратами, що містять у своєму складі звіробій, пов'язане із ризиком зниження або навіть втрати ефективності гормональних контрацептивів, що може сприяти настанню вагітності.

Інгібітори протеаз (омбітасвір, паритапревір та дасабувір).

Підвищення гепатотоксичності.

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір з або без додавання рибавіріну, може збільшити ризик підвищення рівня АЛТ (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Подібне підвищення значень АЛТ також спостерігалось під час застосування лікарських засобів для лікування вірусного гепатиту С, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір.

Тому жінкам, які застосовують препарат Логест®, необхідно тимчасово перейти на альтернативний метод контрацепції (наприклад контрацептиви, що містять тільки прогестаген, або негормональні методи) перед початком терапії із застосуванням зазначеної комбінації препаратів. Застосування препарату Логест® можна відновити через 2 тижні після завершення терапії зазначеною комбінацією.

Нерекомендовані комбінації

Ферментні індуктори. При одночасному застосуванні протисудомних препаратів (фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон, карбамазепін, окскарбазепін), а також рифабутину, рифампіцину, ефавіренцу, невірапіну, дабрафенібу, ензалутаміду з препаратом Логест® спостерігається зниження контрацептивної дії останнього внаслідок посилення метаболізму гормональних контрацептивів у печінці. При одночасному застосуванні бажано використовувати інші методи контрацепції, зокрема бар'єрний метод, протягом даного та наступного циклів.

Ламотриджин (див. також нижче «Комбінації, які слід застосовувати з обережністю»). Існує ризик зниження концентрації та ефективності ламотриджину внаслідок підвищення його метаболізму у печінці, тому необхідно уникати застосування оральної контрацепції протягом періоду титрування доз ламотриджину.

Модафініл. Існує ризик зниження контрацептивної дії під час лікування та протягом наступного циклу після припинення лікування модафінілом через наявність у нього індукційного впливу на ферменти. Тому рекомендовано надати перевагу оральним контрацептивам, що мають стандартне дозування, або обрати інший метод контрацепції.

Нелфінавір. Існує ризик зниження контрацептивної дії внаслідок зниження концентрації гормональних контрацептивів. Бажано застосовувати інші методи контрацепції, зокрема бар'єрний метод (презерватив або внутрішньоматкові системи), під час одночасного застосування комбінації та протягом наступного циклу.

Елвітегравір. Існує ризик зниження контрацептивної дії внаслідок зниження концентрації етинілестрадіолу, крім того, підвищення концентрації прогестину. Бажано застосовувати естроген-прогестинний контрацептив із вмістом мінімум 30 мг етинілестрадіолу або інші методи контрацепції, зокрема бар'єрний метод, під час прийому препарату та протягом наступного циклу.

Інгібітори протеаз, посилені ритонавіром. Існує ризик зниження контрацептивної дії внаслідок зниження концентрації гормональних контрацептивів у зв'язку з посиленням печінковим метаболізмом ритонавіру. Бажано застосовувати інші методи контрацепції, зокрема бар'єрний метод (презерватив або внутрішньоматкові системи), під час одночасного застосування комбінації та протягом наступного циклу.

Топірамат. При призначенні жінкам топірамату у дозі ≥ 200 мг/добу існує ризик зниження контрацептивної дії внаслідок зниження концентрації естрогену. Бажано застосовувати інший метод контрацепції, зокрема бар'єрний метод.

Вемурафеніб. Існує ризик зниження концентрацій естрогену/прогестину, що може призвести до зниження ефективності.

Перампанел. При застосуванні перампанелу у дозі ≥ 12 мг/добу існує ризик зниження контрацептивного впливу. Слід обрати інший метод контрацепції, бажано бар'єрний.

При одночасному застосуванні естроген-прогестинових контрацептивів та більшості лікарських засобів, що застосовуються для лікування ВІЛ (СНІД) або ВГС (гепатит С) інфекцій (інгібітори протеази та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази) можуть підвищуватися або знижуватися концентрації естрогену або прогестину у плазмі крові. У деяких випадках ці зміни можуть мати клінічний вплив. Необхідно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування кожного лікарського засобу, що застосовується для лікування ВІЛ або ВГС інфекцій (інгібітори протеази та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази), щодо спеціальних рекомендацій.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю

Бозентан. Існує ризик зниження контрацептивної дії внаслідок посилення метаболізму гормональних контрацептивів у печінці. Тому під час прийому комбінації та протягом наступного циклу рекомендовано застосовувати надійний метод контрацепції як додатковий або альтернативний засіб.

Гризеофульвін. Існує ризик зниження контрацептивної дії внаслідок підвищення метаболізму гормонального контрацептиву у печінці. Бажано застосовувати інший метод контрацепції, зокрема бар'єрний метод, під час одночасного застосування комбінації та протягом наступного циклу.

Ламотриджин. Існує ризик зниження концентрації та ефективності ламотриджину внаслідок підвищення його метаболізму в печінці. На початку прийому оральних контрацептивів та після його припинення слід проводити клінічний моніторинг та регулювати дозу ламотриджину.

Руфінамід. Помірне зниження концентрації етинілестрадіолу. Бажано обрати інший метод контрацепції, зокрема бар'єрний.

-

Комбінації препаратів, на які слід звернути увагу

Еторикоксиб. Концентрація етинілестрадіолу збільшується при застосуванні у комбінації з еторикоксибом. Еторикоксиб у дозах від 60 до 120 мг/добу продемонстрував підвищення плазматичних концентрацій етинілестрадіолу у 1,4–1,6 рази при одночасному застосуванні з комбінованим гормональним контрацептивом, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу.

Діючі речовини, що знижують кліренс КОК (інгібітори ферментів)

Одночасне застосування сильних або помірних інгібіторів CYP3A4, таких як азольні

протигрибкові препарати (наприклад ітраконазол, вориконазол, флуконазол), верапаміл, макроліди (наприклад кларитроміцин, еритроміцин), дилтіазем та грейпфрутовий сік, може підвищити плазмові концентрації естрогену або прогестину, або обох компонентів.

Однак клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається нез'ясованою.

Вплив комбінованих оральних контрацептивів на інші лікарські засоби

Оральні контрацептиви можуть впливати на метаболізм деяких лікарських засобів. Відповідно, концентрації останніх у плазмі крові та у тканинах можуть або підвищуватися (наприклад, циклоспорин), або знижуватися (наприклад, ламотриджин).

Клінічні дані свідчать про те, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, у свою чергу, спричиняє слабке (наприклад, теофілін) або помірне (наприклад, тизанідин) підвищення їх плазмових концентрацій.

Лабораторні тести. Застосування комбінацій естрогенів/прогестинів може впливати на результати деяких лабораторних тестів, таких як біохімічні параметри функції печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, концентрацію у плазмі транспортних білків, таких як глобулін, що зв'язує кортикостероїди, також фракцій ліпідів/ліпопротеїнів, показників вуглеводного обміну, коагуляції та фібринолізу. Зазвичай такі зміни перебувають у межах норми.

Особливості застосування.

Рішення про призначення препарату Логест® слід приймати з урахуванням факторів ризику, у тому числі факторів ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), а також ризику ВТЕ, пов'язаної із застосуванням препарату Логест®, порівняно з іншими КГК (комбінованими гормональними контрацептивами) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

За наявності будь-якого зі станів або факторів ризику, зазначених нижче, слід обговорити з жінкою доцільність застосування препарату Логест®.

У разі загострення або появи вказаних нижче симптомів або факторів ризику жінкам рекомендується проконсультуватися зі своїм лікарем для прийняття рішення щодо припинення застосування препарату Логест®.

Ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Ризик розвитку ВТЕ зростає у жінок, які застосовують КГК, порівняно з жінками, які їх не приймають. **Препарати, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, пов'язані із найнижчим ризиком розвитку ВТЕ. Ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням інших КГК, таких як препарат Логест®, може зростати вдвічі.** Рішення щодо призначення будь-якого з КГК, окрім тих, що мають найнижчий ризик розвитку ВТЕ, слід приймати після обговорення з жінкою. Слід переконатися, що вона усвідомлює ризик розвитку ВТЕ, асоційований із застосуванням препарату Логест®, ступінь впливу наявних у неї факторів ризику та той факт, що ризик ВТЕ є найвищим протягом першого року застосування. За деякими даними ризик ВТЕ може зростати при відновленні прийому КГК після перерви у 4 тижні або довше.

У 2 з 10 000 жінок, які не приймають КГК та не є вагітними, розвивається ВТЕ протягом року. Однак для кожної окремої жінки ризик може бути значно вищим залежно від наявних у неї факторів ризику (див. нижче).

Передбачається¹, що з 10000 жінок, які отримують КГК, що містять гестоден, у 9-12 жінок розвивається ВТЕ протягом 1 року; у жінок, які застосовують КГК, що містять левоноргестрел, цей показник становить 6².

В обох випадках кількість випадків ВТЕ за рік була меншою, ніж очікують протягом вагітності або у післяпологовий період. У 1-2 % випадків ВТЕ може мати летальний наслідок.

Кількість випадків ВТЕ на 10000 жінок за 1 рік



¹ Ці показники отримано на основі даних всіх епідеміологічних досліджень з урахуванням відносних ризиків, пов'язаних із прийомом різних КГК, порівняно із застосуванням КГК, що містять левоноргестрел.

² У середньому 5-7 випадків на 10000 жінок-років на основі розрахунку відносного ризику застосування КГК, що містять левоноргестрел, порівняно з таким у жінок, які не отримують КГК (близько 2,3-3,6 випадку).

Надзвичайно рідко повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, судинах сітківки, у жінок, які застосовують КГК.

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у жінок, які застосовують КГК, може бути значно вищим у разі наявності інших факторів ризику, особливо множинних (див. таблицю 1).

Застосування препарату Логест® протипоказане жінкам з множинними факторами ризику, що може підвищити ризик розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик розвитку ВТЕ. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку ВТЕ

Фактор ризику
Ожиріння (індекс маси тіла
перевищує 30 кг/м²)

Примітка
Ризик значно підвищується при збільшенні маси тіла.
Особливо потребує уваги за наявності інших факторів ризику.

Тривала іммобілізація, велике оперативне втручання, операція на нижніх кінцівках або органах таза, нейрохірургічні втручання або обширна травма. Примітка: тимчасова іммобілізація, у тому числі перельоти > 4 годин, також можуть бути фактором ризику розвитку ВТЕ, особливо у жінок з іншими факторами ризику. Сімейний анамнез (венозна тромбоемболія у когось з родичів або батьків, особливо у відносно ранньому віці, наприклад до 50 років). Інші стани, пов'язані з ВТЕ	У таких ситуаціях рекомендується припинити застосування препарату (у разі планового оперативного втручання – щонайменше за 4 тижні) та не відновлювати застосування КГК раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. З метою уникнення небажаної вагітності слід застосовувати інші методи контрацепції. Слід розглянути доцільність антитромботичної терапії, якщо застосування препарату Логест® не було припинено попередньо. У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом. Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія. Особливо понад 35 років
Вік	

Немає єдиної думки щодо можливого впливу варикозу вен та поверхневого тромбофлебиту на настання або розвиток венозного тромбозу.

Необхідно звернути увагу на підвищений ризик розвитку тромбоемболії у період вагітності, особливо протягом 6 тижнів після пологів (інформацію щодо вагітності та лактації див. у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Симптоми ВТЕ (тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії)

Жінкам слід порадити у разі появи нижчевказаних симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами тромбозу глибоких вен можуть бути:

- односторонній набряк ноги та/або ділянки уздовж вени на нозі;
- біль або підвищена чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;
- відчуття жару в ураженій нозі, почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптомами тромбоемболії легеневої артерії можуть бути:

- раптова задишка нез'ясованої етіології або прискорене дихання;
- раптовий кашель, можливо з кров'ю;
- раптовий біль у грудній клітці;
- переднепритомний стан або запаморочення;
- швидке або нерегулярне серцебиття.

Деякі із цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними та можуть бути неправильно інтерпретовані як більш поширені або менш тяжкі явища (наприклад інфекції дихальних шляхів).

Інші прояви васкулярної оклюзії можуть включати раптовий біль, набряк та незначне посиніння кінцівки.

При оклюзії судин ока початковою симптоматикою може бути нечіткість зору, що не супроводжується больовими відчуттями і може прогресувати до втрати зору. Інколи втрата зору розвивається майже миттєво.

Ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ)

За даними епідеміологічних досліджень застосування будь-яких КГК асоціюється із підвищеним ризиком артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда) або цереброваскулярних подій (таких як транзиторна ішемічна атака, інсульт). Артеріальні тромбоемболічні явища можуть мати летальний наслідок.

Фактори ризику розвитку АТЕ

При застосуванні КГК ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або цереброваскулярних подій зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2).

Застосування препарату Логест® протипоказане, якщо жінки мають один серйозний або множинні фактора ризику розвитку АТЕ, які можуть підвищити ризик розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику може бути більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід брати до уваги загальний ризик. Якщо співвідношення користь/ризик є несприятливим, не слід призначати КГК (див. розділ «Протипоказання»).

Таблиця 2

Фактори ризику розвитку АТЕ

Фактор ризику	Примітка
Вік	Особливо понад 35 років
Паління	Жінкам, які користуються КГК, рекомендується утримуватися від паління. Жінкам віком від 35 років, які продовжують палити, суворо рекомендується застосовувати інший метод контрацепції.
Артеріальна гіпертензія	
Ожиріння (індекс маси тіла перевищує 30 кг/м ²)	Ризик значно підвищується при збільшенні маси тіла. Особливо потребує уваги за наявності у жінок інших факторів ризику.
Сімейний анамнез (артеріальна тромбоемболія у когось із родичів або батьків, особливо у відносно ранньому віці, наприклад до 50 років).	У разі наявності спадкової схильності перед застосуванням будь-яких КГК жінкам рекомендується порадитися зі спеціалістом.

Мігрень

Зростання частоти виникнення або тяжкості перебігу мігрені під час застосування КГК (можливі продромальні стани перед розвитком цереброваскулярних подій) можуть стати причиною негайного припинення прийому КГК. Цукровий діабет, гіпергомоцистемія, вади клапанів серця, фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.

Інші стани, пов'язані із небажаними реакціями з боку судин.

Симптоми АТЕ

Жінкам слід порадити у разі появи таких симптомів негайно звернутися до лікаря та повідомити про те, що вони застосовують КГК.

Симптомами цереброваскулярного розладу можуть бути:

- раптове оніміння або слабкість обличчя, руки або ноги, особливо однобічне;
- раптове порушення ходьби, запаморочення, втрата рівноваги або координації;
- раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння;
- раптове погіршення зору одного або обох очей;
- сильний або тривалий головний біль без визначеної причини; втрата свідомості або зомління з судомами або без них.

Транзиторний характер симптомів може свідчити про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

Симптомами інфаркту міокарда можуть бути: біль, дискомфорт, відчуття стиснення, тяжкість, відчуття стиснення або тяжкості у грудній клітці, руці або за грудниною; дискомфортне відчуття, що віддає у спину, щелепу, горло, руку, шлунок; відчуття переповнення шлунка, порушення травлення або відчуття ядухи; посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення; слабкість, тривожний стан або виражена задишка; швидке або нерегулярне серцебиття.

Онкологічні захворювання

Результати деяких епідеміологічних досліджень вказують на підвищення ризику розвитку раку шийки матки при довготривалому застосуванні комбінованих оральних контрацептивів (КОК) (> 5 років). Проте це твердження залишається суперечливим, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховують супутні фактори ризику, наприклад статеву поведінку та папіломавірусну інфекцію людини.

Метааналіз на підставі 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ($BP = 1,24$) розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після закінчення застосування КОК.

Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років спостерігається рідко, збільшення кількості випадків діагностики раку молочної залози у жінок, які застосовують нині або нещодавно застосовували КОК, є незначним щодо рівня загального ризику раку молочної залози.

Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КОК, так і біологічною дією КОК або поєднанням обох факторів. Відмічено тенденцію, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли приймали КОК, клінічно менш виражений, ніж у тих, які ніколи не застосовували КОК.

У поодиноких випадках у жінок, які застосовують КОК, спостерігалися доброякісні, а ще рідше – злоякісні пухлини печінки, що в окремих випадках призводили до небезпечної для життя внутрішньочеревної кровотечі. У разі виникнення скарг на сильний біль в епігастральній ділянці, збільшення печінки або наявності ознак внутрішньочеревної кровотечі при диференційній діагностиці слід враховувати можливість наявності пухлини печінки при застосуванні КОК.

Застосування оральних контрацептивів з більш високою дозою естрогенів (50 мкг етинілестрадіолу) знижує ризик раку ендометрія та яєчників. Очікується, що ці дані мають бути підтверджені і для низькодозованих оральних контрацептивів.

Інші стани

Жінки з гіпертригліцеридемією або сімейним анамнезом щодо цього порушення становлять групу ризику розвитку панкреатиту при застосуванні КОК.

Повідомлялося про помірне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КОК, клінічно значуще підвищення артеріального тиску спостерігається у поодиноких випадках. Негайне припинення терапії оральними контрацептивами необхідне лише у цих поодиноких випадках.

У разі тривалої артеріальної гіпертензії або неможливості контролювати показники тиску за допомогою антигіпертензивних засобів жінкам, які приймають КОК, слід припинити їх застосування.

Якщо це доцільно, застосування КОК можна відновити після досягнення нормотонії за допомогою антигіпертензивної терапії.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КОК, але їх взаємозв'язок із застосуванням естрогенів/прогестинів не є остаточно з'ясованим: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом, утворення жовчних каменів, порфірія, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хорея Сіденгама, герпес вагітних, втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть індукувати або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.

При розвитку гострих або хронічних порушень функції печінки може виникнути необхідність припинити застосування КОК, поки показники функції печінки не повернуться до норми. При рецидиві холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, що вперше виникли під час вагітності або попереднього прийому статевих гормонів, застосування КОК слід припинити.

КОК можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози. Однак немає потреби змінювати терапевтичний режим жінкам з діабетом, які приймають низькодозовані КОК (< 0,05 мг етинілестрадіолу).

Жінок, які страждають на цукровий діабет, слід ретельно обстежувати протягом застосування КОК, особливо на початку лікування.

Випадки загострення ендогенної депресії, епілепсії, хвороби Крона та виразкового коліту також спостерігалися під час застосування КОК.

Пригнічений настрій та депресія є добре відомими побічними явищами, які можуть виникнути на тлі застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Побічні реакції»). Депресія може бути серйозним станом та є добре відомим фактором ризику суїцидальної поведінки та самогубства. Жінкам слід поради́ти звернутися до лікаря при змінах настрою та появі симптомів депресії, в тому числі незабаром після початку прийому.

Можливе виникнення хлоазми, особливо у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінки, схильні до виникнення хлоазми, повинні уникати дії прямих сонячних променів або ультрафіолетового опромінювання під час застосування КОК.

Даний лікарський засіб містить лактозу. У разі наявності рідкісних спадкових станів непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози застосування препарату Логест® не рекомендується.

Логест® також містить сахарозу. Його застосування не рекомендується пацієнткам, які мають спадкову непереносимість фруктози, синдром недостатності всмоктування глюкози та галактози або дефіцит сахарази/ізомальтази.

Підвищення рівня АЛТ

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів, які отримували терапію для лікування вірусного гепатиту С лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/рітонавір та дасабувір з або без додавання рибавіріну, підвищення рівня трансаміназ (АЛТ) у понад 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН) спостерігалось значно частіше у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як комбіновані гормональні контрацептиви (КГК) (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Подібне підвищення значень АЛТ також спостерігалось під час застосування лікарських засобів для лікування вірусного гепатиту С, що містять глекапревір/пібрентасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір.

Консультації/медичне обстеження

Перед початком або відновленням застосування препарату Логест® рекомендується повне медичне обстеження, збір повного медичного анамнезу (включаючи сімейний анамнез) та має бути виключена вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичне обстеження, беручи до уваги протипоказання (див. розділ «Протипоказання») та особливості застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Слід звернути увагу жінки на інформацію щодо венозного та артеріального тромбозу, у тому числі на ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Логест®, порівняно з таким при застосуванні інших КГК, симптомів ВТЕ та АТЕ, відомих факторів ризику та дій, які необхідно здійснити при підозрі на тромбоз.

Пацієнткам рекомендується уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу та дотримуватися рекомендацій, які містяться в ній. Частота і характер оглядів мають залежати від встановлених протоколів лікування і бути адаптованими до кожної окремої жінки.

Пацієнтки мають бути попереджені, що гормональні контрацептиви не захищають від зараження ВІЛ-інфекцією (СНІДом) та будь-яким іншим захворюванням, що передається статевим шляхом.

Зниження ефективності

Ефективність КОК може знижуватися у разі пропуску прийому таблетки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), розладів шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення циклу

При застосуванні КОК можуть спостерігатися нерегулярні кров'яністі виділення (кровомазання або метрорагія), особливо протягом перших місяців застосування. Якщо після 3 менструальних циклів такі кровотечі продовжуються, їх слід вважати серйозними.

Якщо нерегулярні кров'яністі виділення зберігаються або виникають після періоду регулярних кровотеч, слід розглянути негормональні причини кровотеч та відповідні діагностичні заходи, включаючи обстеження з метою виключення наявності пухлин та вагітності. До діагностичних заходів можна включити кюретаж.

У деяких жінок може не настати кровотеча відміни під час перерви у прийомі препарату. У разі прийому КОК відповідно до вказівок, викладених у розділі «Спосіб застосування та дози», вагітність малоймовірна. Проте якщо прийом орального контрацептиву відбувався нерегулярно до першої відсутності кровотечі відміни або якщо кровотеч відміни немає протягом двох циклів, то перед продовженням застосування КОК необхідно виключити вагітність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат протипоказаний у період вагітності. У разі настання вагітності при застосуванні препарату Логест® його прийом необхідно припинити.

Результати численних епідеміологічних досліджень не вказують на підвищення ризику появи вроджених вад у дітей, матері яких приймали оральні контрацептиви до вагітності. Тератогенна дія не спостерігалася при ненавмисному застосуванні КОК на ранніх термінах вагітності. При відновленні застосування препарату Логест® слід враховувати підвищення ризику розвитку ВТЕ у післяпологовий період (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Годування груддю. Застосування препарату Логест® не рекомендується у період годування груддю, оскільки естрогени/прогестини проникають у грудне молоко.

Якщо жінка бажає годувати груддю, необхідно підібрати інший засіб контрацепції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Приймати 1 таблетку 1 раз на добу регулярно приблизно в один і той же час (запиваючи при необхідності невеликою кількістю рідини) протягом 21 дня поспіль.

Застосування таблетки з кожної наступної упаковки слід розпочинати після закінчення семиденної перерви у прийомі препарату. Кровотеча відміни зазвичай починається через 2-3 дні після прийому останньої таблетки і може продовжуватися після початку прийому таблеток з наступної упаковки.

Як починати застосування препарату Логест®

- *Гормональні контрацептиви у попередній місяць не застосовувались*

Прийняти першу таблетку у перший день менструального циклу.

- *Перехід з іншого контрацептиву, що містить естроген/прогестин (КОК), вагінального кільця або трансдермальної системи (пластиру).*

Бажано розпочати прийом першої таблетки препарату Логест® наступного дня після прийому останньої активної таблетки попереднього контрацептиву або не пізніше наступного дня після звичайної перерви у прийомі таблеток. У разі застосування вагінального кільця або трансдермального пластиру слід розпочати прийом препарату Логест® у день видалення засобу, але не пізніше дня, коли необхідне наступне застосування цих препаратів.

- *Перехід з препаратів, які містять лише прогестин («міні-пілі», ін'єкції або імплант), або внутрішньоматкової системи з прогестином.*

Перехід з мікродозових контрацептивних препаратів можливий у будь-який час циклу. Застосування препарату Логест® слід розпочинати наступного дня після припинення прийому попереднього контрацептиву. Перехід з контрацептивів, що містять прогестин, або внутрішньоматкових систем можливий наступного дня після їх видалення, у випадку ін'єкції – замість наступної ін'єкції). У всіх зазначених випадках жінка має додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів застосування препарату.

- *Після аборт у I триместрі вагітності*

Можна розпочинати прийом препарату Логест® одразу ж. У такому випадку немає необхідності застосовувати додаткові засоби контрацепції.

- *Після пологів або аборт у II триместрі*

Оскільки у післяпологовий період підвищується ризик тромбоемболії, рекомендується розпочинати застосування оральних контрацептивів, що містять естроген/прогестин, не раніше 21-28-го дня після пологів або аборт у II триместрі вагітності. Якщо лікування розпочато пізніше 28-го дня після пологів або аборт у другому триместрі

вагітності, рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів прийому таблеток. Якщо статевий акт уже відбувся, то перед початком застосування оральних контрацептивів, які містять естроген-прогестин, слід виключити можливу вагітність або дочекатися настання першої менструації.

У разі годування груддю див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Пропуск однієї або більше таблеток. Пропуск прийому таблетки збільшує ризик вагітності.

Надійність контрацепції може знижуватися у разі пропуску прийому таблеток, зокрема якщо такий пропуск збільшує проміжок часу між останньою таблеткою поточного блістера та першою таблеткою наступного блістера.

Якщо запізнення у прийомі таблетки **не перевищує 12 годин**, пропущену таблетку потрібно прийняти одразу, як тільки це з'ясувалося. Наступну таблетку з цієї упаковки необхідно приймати у звичний час.

Якщо запізнення з прийомом забутої таблетки **перевищує 12 годин**, контрацептивний захист може знизитися. У такому разі можна керуватися двома основними правилами:

1. Інтервал між прийомом таблеток з двох блістерів ніколи не може становити більше 7 днів.
2. Адекватне пригнічення системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники досягається безперервним застосуванням таблеток протягом 7 днів.

Відповідно до цього у повсякденному житті слід керуватися нижчезазначеними рекомендаціями:

§ 1-й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки жінка згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно.

Після цього продовжують приймати таблетки у звичний час. Крім того, протягом наступних

7 днів слід використовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. У разі якщо у попередні 7 днів до пропущеної таблетки відбувся статевий акт, слід враховувати можливість настання вагітності.

Чим більше прийомів таблеток пропущено і чим ближче цей пропуск до початку прийому таблеток з нової упаковки, тим більший ризик вагітності.

§ 2-й тиждень

Слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки жінка згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час.

За умови правильного режиму прийому таблеток протягом семи днів перед пропуском немає необхідності використовувати додаткові протизаплідні засоби. Однак при пропуску більше однієї таблетки жінкам рекомендується використовувати додаткові методи контрацепції

протягом наступних 7 днів.

§ 3-й тиждень

Ризик зниження контрацептивної дії зростає при наближенні 7-денної перерви у застосуванні таблеток. Однак при дотриманні нижченаведеної схеми застосування таблеток можна уникнути зниження контрацептивного захисту.

- Якщо жінка приймала таблетки правильно протягом 7 днів до пропуску, немає необхідності використовувати додаткові контрацептивні засоби. Можна дотримуватися будь-якого з наведених режимів застосування таблеток.
- Якщо ж це не так, жінці рекомендується дотримуватися першого із нижченаведених режимів і використовувати додаткові методи контрацепції протягом наступних 7 днів.

Режим 1.

Жінці слід прийняти останню пропущену таблетку якомога швидше, як тільки згадає про пропуск, навіть якщо доведеться прийняти дві таблетки одночасно. Після цього продовжувати приймати таблетки у звичний час. Таблетки з наступної упаковки слід почати приймати одразу ж після закінчення попередньої, тобто не повинно бути перерви між прийомом таблеток з двох упаковок. Малоймовірно, що у жінки почнеться кровотеча відміни до закінчення застосування таблеток з другої упаковки, хоча під час прийому таблеток можливе кровомазання або метрорагія.

Режим 2.

Можна також припинити застосування таблеток з поточної упаковки. У цьому випадку перед початком застосування таблеток з наступної упаковки перерва має становити 7 днів, включаючи дні пропуску прийому таблеток.

Якщо після пропуску у застосуванні таблеток у жінки немає очікуваної кровотечі відміни протягом першої нормальної перерви у прийомі препарату, то необхідно виключити вагітність.

Рекомендації у разі розладів з боку шлунково-кишкового тракту

Порушення у роботі травної системи у вигляді блювання чи діареї протягом 3-4 годин після прийому препарату може призвести до тимчасової неефективності методу у результаті зниження всмоктування гормонів та викликати необхідність виконання дій, рекомендованих у разі менше ніж 12-годинного запізнення прийому препарату. Необхідно прийняти активну таблетку з іншого блістера. Якщо такі випадки повторюються протягом кількох днів, необхідно виконувати рекомендації, передбачені у разі більше ніж 12-годинного запізнення прийому препарату. Якщо такі порушення є тривалими, слід застосовувати інший надійний метод контрацепції.

Інформація щодо особливих груп пацієнтів

Пацієнти з печінковою недостатністю. Препарат Логест® протипоказаний для застосування жінкам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Препарат Логест® не досліджували у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Спосіб застосування.

Перорально.

Діти.

Препарат показаний для застосування за призначенням лікаря тільки після настання регулярної менструації.

Передозування.

Відсутні повідомлення про передозування препаратом Логест®.

При передозуванні КОК можуть спостерігатися такі симптоми, як нудота, блювання та кровотеча відміни. Кровотеча відміни може спостерігатися у дівчат навіть до настання менархе у разі ненавмисного/випадкового застосування лікарського засобу. Жодних антидотів не існує, лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Опис окремих побічних реакцій.

У жінок, які приймали КГК, спостерігався підвищений ризик розвитку венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних явищ, у тому числі інфаркту міокарда, інсульту, транзиторних ішемічних атак, венозного тромбозу та ТЕЛА, які детальніше описані у розділі «Особливості застосування».

При застосуванні оральних контрацептивів, які містять естрогени/прогестини, спостерігалися нижчезазначені побічні реакції. Побічними ефектами, про які пацієнтки повідомляли найчастіше (> 10 %) у ході клінічних досліджень III фази та під час постмаркетингового спостереження, були головні болі, включаючи мігрені, а також кров'янисті виділення/кровомазання.

Інші побічні реакції, пов'язані із застосуванням оральних контрацептивів, які містять естрогени/прогестини, див. у таблиці 3.

Таблиця 3

Класи систем органів	Часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$)	Поодинокі ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$)	Рідкісні ($< 1/10000$)	Частота невідома
----------------------	------------------------------------	--	--	--------------------------	------------------

Пухлини доброякісні, злаякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)				гепато-целюлярна карцинома, доброякісні пухлини печінки (наприклад фокальна нодулярна гіперплазія, аденома печінки)	
Інфекції та інвазії	вагініт, включаючи вагінальний кандидоз				
З боку імунної система			анафілактичні реакції з дуже рідкими випадками кропив'янки, ангіоневротич-ного набряку, тяжкого порушення кровообігу та дихання	загострення проявів системного червоного вовчака	
Порушення обміну речовин і харчування		зміни апетиту (підвищення або зниження)	непереноси-мість глюкози	загострення порфірії	
Психічні порушення	зміна настрою, включаючи депресію, зміна лібідо				
З боку нервової системи	нервозність, запаморочення			загострення хореї	
З боку органів зору			непереноси-мість контактних лінз	неврит зорового нерва	
З боку судин		артеріальна гіпертензія	венозна та артеріальна тромбоемболія		
З боку шлунково- кишкового тракту	нудота, блювання, біль у черевній порожнині	абдомінальний спастичний біль, здуття живота		панкреатит	ішеміч-ний коліт
З боку печінки та жовчного міхура			холестатична жовтяниця	Жовчно-кам'яна хвороба, застій жовчі	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	акне	висипи, хлоазма (мелазма), що може бути високостійкою, гірсутизм, алопеція	вузликова еритема	мультиформна еритема	
З боку нирок і сечовивідних шляхів				гемолітико-уремічний синдром	
З боку репродук- тивної системи та молочних залоз	болючість молочних залоз, відчуття їх напруженості, дисменорея, зміна характеру вагінальних виділень і менструації				
Загальні розлади та порушення	затримка рідини/набряк, зміна маси тіла (збільшення або зменшення)				
Дослідження		зміна рівня ліпідів плазми крові, включаючи гіпертри- гліцеридемію			

Нижчезазначені серйозні побічні реакції спостерігалися у жінок, які застосовували естроген-прогестинові оральні контрацептиви, що також описані у розділі «Особливості застосування» (частота невідома).

Пухлини

- Частота діагностування раку молочної залози дещо підвищується у жінок, які застосовують естроген-прогестинові ОК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років виникає рідко, підвищення частоти є незначним щодо загального ризику раку молочної залози. Зв'язок із застосуванням естроген-прогестинових оральних контрацептивів невідомий.

Інші стани

- Розвиток або загострення захворювань, для яких зв'язок із прийомом естроген-прогестинових оральних контрацептивів не з'ясований остаточно: герпес вагітних, втрата слуху пов'язана з отосклерозом, епілепсія, хвороба Крона, виразковий коліт.
- У жінок зі спадковою схильністю до ангіоневротичного набряку екзогенні естрогени можуть спричиняти або посилювати симптоми ангіоневротичного набряку.
- Розлади функції печінки.

Взаємодії

Проривні кровотечі та/або зниження контрацептивної дії може виникнути внаслідок взаємодії інших лікарських засобів (індукторів ферментів) з оральними контрацептивами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей та захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C.

Упаковка.

По 21 таблетці, вкритій оболонкою, у блістері з календарною шкалою; по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлін, Німеччина.