

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mistra 2 mg/0,03 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mistra 2 mg/0,03 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,03 mg ethinylestradiolu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 47,66 mg monohydrátu laktosy. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, průměr přibližně 5,5 mm. Na jedné straně označené "G53", druhá strana bez označení.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Perorální antikoncepce.

Léčba středně závažné formy akné, pokud selhala odpovídající lokální léčba, nebo léčba perorálně podávanými antibiotiky u žen, které si zvolily užívání perorální antikoncepce.

Rozhodnutí předepsat přípravek Mistra má být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Mistra v porovnání s dalšími přípravky kombinované hormonální antikoncepce CHC (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Způsob podání

Perorální podání

##### Dávkování

##### Jak užívat přípravek Mistra

Přípravek Mistra je třeba užívat tak, jak je popsáno níže, pokud se užívá jako hormonální antikoncepce i jako léčba středně závažné formy akné. Pro zajištění antikoncepční účinnosti je třeba dodržovat pokyny uvedené v bodě „Postup při vynechání tablet“.

Během 21 po sobě následujících dnů se užívá jedna tableta denně. Tablety se musí užívat každý den

přibližně ve stejnou dobu, v pořadí naznačeném na blistru. Zapíjejí se podle potřeby tekutinou. Užívání tablet z nového blistru začíná po sedmidenním intervalu bez užívání tablet, během kterého obvykle dojde ke krvácení z vysazení. To se objeví zhruba za 2-3 dny po užití poslední tablety a nemusí být ukončeno před zahájením užívání tablet z dalšího blistru.

Ke zjevnému zlepšení akné obvykle dochází po nejméně třech měsících léčby; po šesti měsících léčby byla uváděna další úprava stavu. Za 3-6 měsíců od zahájení léčby je třeba ženy vyšetřit. Vyšetření je pak nutné v pravidelných intervalech opakovat, aby se ověřilo, zda je pokračování léčby stále potřebné.

#### Jak zahájit užívání přípravku Mistra

*Nepředcházelo-li užívání hormonální kontracepce (v předchozím měsíci)*

Užívání tablet se zahájí první den přirozeného menstruačního cyklu ženy (tj. první den menstruačního krvácení).

#### *Přechod z jiné kombinované perorální kontracepce (COC)*

Žena má přednostně začít užívat přípravek Mistra následující den po užití poslední aktivní tablety (poslední tablety obsahující léčivé látky) předchozí CHC, nejpozději však v den následující po obvyklém intervalu bez užívání tablet nebo po období užívání placebo tablet předchozí COC.

#### *Přechod z vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti*

Žena má přednostně začít užívat přípravek Mistra v den odstranění posledního vaginálního kroužku nebo transdermální náplasti, nejpozději však v den jejich další aplikace.

#### *Přechod z kontracepční metody obsahující pouze progestogen (minipilulka - tableta obsahující jen progestogen, injekce, implantát) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího progestogen (IUS)*

Pokud žena dříve užívala minipilulku, může být převedena kdykoli. (Přechod z implantátu nebo z IUS se musí provést v den jejich vyjmutí; přechod z injekcí v den, kdy by měla být aplikována další injekce.) Ve všech těchto případech je však třeba, aby během prvních 7 dnů užívání tablet byla navíc užívána bariérová antikoncepční metoda.

#### *Po potratu v prvním trimestru*

Užívání přípravku Mistra může být zahájeno okamžitě. V tomto případě není třeba žádné další antikoncepční opatření.

#### *Po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru*

Ženě je třeba doporučit, aby zahájila užívání mezi 21. až 28. dnem po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud zahájí užívání později, musí žena používat po dobu prvních 7 dnů užívání tablet navíc bariérovou antikoncepční metodu. Pokud však již předtím došlo k pohlavnímu styku, je třeba před skutečným zahájením užívání COC vyloučit těhotenství nebo musí žena vyčkat na první menstruační krvácení.

Kojící ženy viz bod 4.6.

#### Postup při vynechání tablet

Pokud žena zaznamená, že zapomněla tabletu užít **do 12 hodin** od obvyklé doby užívání tablety, je třeba tabletu neprodleně užít. Všechny následující tablety je třeba užít v obvyklou dobu. V tomto případě není antikoncepční ochrana narušena.

Je-li užití tablety opožděno o **více než 12 hodin**, antikoncepční ochrana není plně zaručena. V případě vynechání tablet je třeba vzít v úvahu následující dvě základní pravidla:

- Užívání tablet nesmí být nikdy přerušeno na dobu delší než 7 dnů.
- K dosažení odpovídající antikoncepční ochrany, tj. suprese hypothalamo-hypofyzo-ovariální osy, je třeba 7 dnů nepřerušeno užívání tablet.

V souladu s těmito pravidly lze v běžné praxi poskytnout následující doporučení:

#### *1. týden*

Poslední vynechanou tabletu je třeba užít co nejdříve, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté se pokračuje v užívání dalších tablet v obvyklou dobu. Navíc je třeba používat v následujících 7 dnech bariérovou antikoncepční metodu, jako je kondom. Pokud došlo v předchozích 7 dnech k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím více tablet bylo vynecháno a čím blíže byly tyto tablety k pravidelnému intervalu bez užívání tablet, tím větší je riziko otěhotnění.

#### *2. týden*

Poslední vynechanou tabletu je třeba užít co nejdříve, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté se pokračuje v užívání dalších tablet v obvyklou dobu. Pokud žena užívala tablety pravidelně po dobu 7 dnů před první vynechanou tabletou, další antikoncepční opatření nejsou nutná. Není-li tomu tak, nebo vynechala-li žena více než 1 tabletu, je třeba opatření po dobu 7 dnů doporučit další antikoncepční.

#### *3. týden*

Vzhledem k nadcházejícímu 7dennímu intervalu bez užívání tablet není antikoncepční ochrana plně zajištěna. Přesto však lze upravením schématu užívání předejít snížení kontracepční ochrany.

Bude-li se pacientka řídit některým z následujících dvou možných postupů, není třeba používat další antikoncepční opatření za předpokladu, že po dobu 7 dnů předcházejících vynechání první tablety užila všechny tablety správně. Není-li tomu tak, musí žena zvolit první možnost a použít navíc po dobu následujících 7 dnů další antikoncepční opatření.

1. Uživatelka musí užít poslední vynechanou tabletu co nejdříve, i kdyby to znamenalo užití dvou tablet současně. Poté pokračuje v užívání zbylých tablet v obvyklou dobu. Užívání z následujícího blistru pak zahájí okamžitě po využití předchozího, tzn. mezi blistry není žádný interval bez užívání tablet. Není pravděpodobné, že by se krvácení z vysazení dostavilo před využitím tablet z druhého blistru, ale v období užívání tablet může dojít ke špinění nebo ke krvácení z průniku.
2. Ženě lze také poradit, aby přerušila užívání tablet ze stávajícího blistru. Následuje interval 7 dnů bez užívání tablet včetně dnů, kdy byly tablety vynechány. Poté následuje užívání tablet z dalšího blistru.

Pokud žena zapomene užít tablety a v následujícím intervalu bez užívání tablet se nedostaví krvácení z vysazení, je třeba zvážit možnost těhotenství.

#### *Rada v případě gastrointestinálních obtíží*

V případě závažných gastrointestinálních obtíží nemusí dojít k úplnému vstřebání léčivých látek a jsou třeba další antikoncepční opatření.

Dojde-li během 3-4 hodin po užití tablety (tablet) ke zvracení, je třeba co nejdříve užít další (náhradní) tabletu. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze aplikovat postup při vynechání tablety uvedený v bodě 4.2. Pokud žena nechce změnit obvyklé schéma užívání tablet, musí si vzít tabletu(y) z dalšího blistru.

#### *Jak posunout krvácení z vysazení*

Přeje-li si žena posunout krvácení z vysazení, musí po využití současného blistru pokračovat v užívání tablet z dalšího blistru přípravku Mistra bez intervalu bez užívání tablet. Tak lze pokračovat podle potřeby až do využití druhého blistru. Během užívání tablet z druhého blistru může žena pozorovat krvácení z průniku nebo špinění. Po obvyklém sedmidenním intervalu bez užívání tablet pak žena opět pokračuje v pravidelném užívání přípravku Mistra.

Přeje-li si žena přesunout krvácení z vysazení na jiný den v týdnu, než na který vychází ve stávajícím schématu užívání, je třeba zkrátit následující interval bez užívání tablet o tolik dnů, o kolik si přeje. Čím kratší bude interval bez užívání tablet, tím větší je riziko, že nedojde ke krvácení z vysazení, ale že bude docházet během užívání z následujícího blistru ke krvácení z průniku a špinění (podobně jako při posunutí krvácení z vysazení).

#### **Zvláštní skupiny uživatelék**

### *Pediatrická populace*

Přípravek Mistra je indikován pro použití pouze po menarche.

### *Starší ženy*

Neuplatňuje se. Přípravek Mistra není indikován po menopauze.

### *Porucha funkce jater*

Přípravek Mistra je kontraindikován u žen se závažným onemocněním jater (viz bod 4.3).

### *Porucha funkce ledvin*

Použití přípravku Mistra nebylo studováno u žen s poruchou funkce ledvin. Dostupné údaje nenaznačují nutnost změny v léčbě u této populace pacientek.

## **4.3 Kontraindikace**

Kombinovaná hormonální antikoncepce (CHC) se nesmí používat u následujících stavů. Pokud se některý z těchto stavů objeví poprvé v průběhu užívání CHC, užívání je třeba okamžitě ukončit.

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
  - žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE])
  - známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S
  - velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4)
  - vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4);
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
  - arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
  - cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);
  - známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
  - anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
  - vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
    - diabetes mellitus s cévními příznaky;
    - závažná hypertenze;
    - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida spojená se závažnou hypertriglyceridemií v současnosti nebo v anamnéze
- Těžké jaterní onemocnění právě probíhající nebo v anamnéze až do navrácení hodnot jaterních funkcí k normálu.
- Existující jaterní tumory nebo jejich výskyt v anamnéze (benigní či maligní).
- Přítomnost pohlavními steroidy ovlivnitelných malignit (pohlavních orgánů nebo prsou) nebo podezření na ně.
- Vaginální krvácení s nediodagnostikovanou příčinou.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Mistra je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### **Upozornění**

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, má být vhodnost přípravku Mistra s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla užívání přípravku Mistra ukončit.

V případě zjištění trombózy nebo podezření na ni, musí být užívání CHC přerušeno. Musí být zajištěna adekvátní alternativní kontracepce vzhledem k teratogenitě antikoagulační terapie (kumariny).

### *Oběhové poruchy*

#### **Riziko žilního tromboembolismu (VTE)**

Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Jiné přípravky, jako je například Mistra, mohou mít až 1,6krát vyšší hladinu rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, má být učiněno po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí:**

- **riziku VTE u přípravku Mistra,**
- **jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a**
- **že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvajícím 4 týdny nebo déle.**

U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).

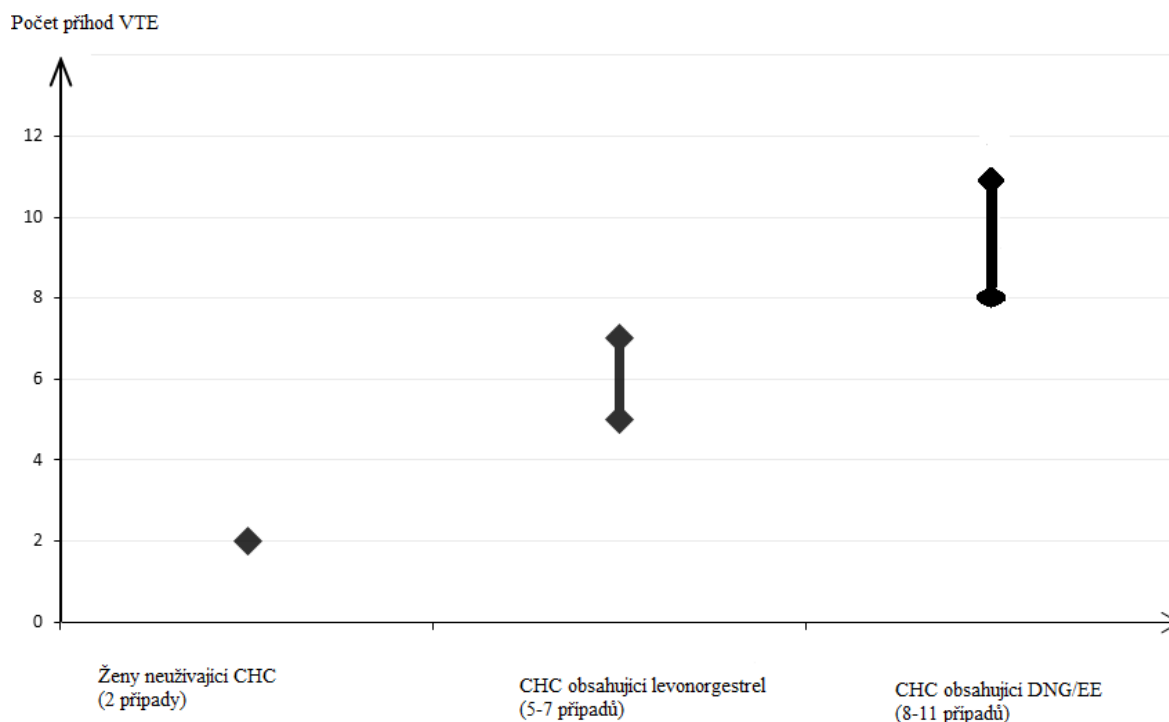
Epidemiologické studie u žen, které používají nízkou dávkou kombinované perorální antikoncepce (< 50 µg ethinylestradiolu) ukázaly, že z 10 000 žen se přibližně u 6 až 12 vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se, že z 10 000 žen, které používají nízkodávkovou CHC obsahující levonorgestrel, se asi u 6<sup>1</sup> vyvine VTE během jednoho roku.

Odhaduje se<sup>2</sup>, že z 10 000 žen, které používají CHC obsahující dienogest a ethinylestradiol, se asi u 8 až 11 žen vyvine VTE během jednoho roku.

Tento počet VTE za rok je menší než počet očekávaný během těhotenství nebo po porodu. VTE může být fatální v 1-2 % případů.

#### **Počet příhod VTE na 10 000 žen během jednoho roku**



<sup>1</sup> Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu nepoužívání přibližně 2,3 až 3,6

<sup>2</sup> Údaje z meta-analýzy odhadují, že riziko VTE u uživatelek kombinace dienogest a EE je mírně zvýšené ve srovnání s rizikem u uživatelek COC obsahující levonorgestrel (poměr rizik byl 1,57 s rizikem v rozmezí od 1,07 do 2,30).

Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelek CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

### **Rizikové faktory VTE**

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelek CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Mistra je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

### **Tabulka: Rizikové faktory VTE**

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.

<p>Prodloužená imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.</p> <p>Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem &gt; 4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory</p>	<p>V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezahajovat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.</p> <p>Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Mistra nebyl předem vysazen.</p>
<p>Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).</p>	<p>Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci</p>
<p>Další onemocnění související s VTE</p>	<p>Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie</p>
<p>Vyšší věk</p>	<p>Zvláště nad 35 let</p>

Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy. Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Fertilitě, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

### **Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok nohy a/nebo chodidla nebo podél žíly v noze;
- bolest nebo citlivost v noze, která může být pociťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené nohy, zarudnutí nebo změnu barvy kůže nohy. Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závrať;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin. Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění,

kteří může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

### **Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)**

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

### **Rizikové faktory ATE**

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka). Přípravek Místra je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě má být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, nemá být CHC předepisována (viz bod 4.3).

**Tabulka: Rizikové faktory ATE**

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Poznámka</b>
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě by mělo být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, by mělo být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m <sup>2</sup> )	Při zvýšení BMI se významně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).	Pokud je suspektní hereditární predispozice, měla by být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

### **Příznaky ATE**

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala naléhavou lékařskou péči a informovala lékaře, že užívá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, paže nebo nohy, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem na jednom nebo obou očích;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;

- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA). Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
- nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
- pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
- pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
- extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

### *Nádory*

V některých epidemiologických studiích bylo hlášeno zvýšené riziko karcinomu děložního hrdla při dlouhodobém užívání COC, ale stále pokračují spory o tom, do jaké míry lze tento výsledek vztahovat k dalším zjištěným faktorům týkajícím se sexuálního chování a dalších faktorů jako například lidskému papilloma viru (HPV).

Meta-analýza z 54 epidemiologických studií hovoří o lehce zvýšeném relativním riziku (RR = 1,24) diagnózy karcinomu prsu u žen, které právě užívají COC. Toto zvýšené riziko postupně klesá během 10 let po ukončení užívání COC. Protože karcinom prsu je u žen do 40 let věku vzácný, zvýšení počtu diagnostikovaných případů navíc u současných a dřívějších uživatelky je malé ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu.

Ve vzácných případech byly u uživatelky COC hlášeny benigní jaterní tumory a ještě vzácněji maligní jaterní tumory. V ojedinělých případech vedly tyto tumory k život ohrožujícímu nitrobřišnímu krvácení. Objeví-li se silná bolest v nadbřišku, zvětšení jater nebo známky nitrobřišního krvácení u ženy užívající COC, je třeba v diferenciální diagnóze vzít v úvahu možnost hepatálního tumoru.

Maligní nádory mohou způsobit život ohrožující stav nebo dokonce končit fatálně.

### *Ostatní stavy*

Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

U žen, které trpí hypertriglyceridemií, nebo které mají toto onemocnění v rodinné anamnéze, může být v průběhu užívání COC zvýšené riziko pankreatitidy.

Přestože bylo u mnoha žen užívajících COC zaznamenáno lehké zvýšení krevního tlaku, klinicky významný vzestup je vzácný. Pokud se však během užívání COC objeví konstantně zvýšené hodnoty krevního tlaku, má lékař zvážit přerušování užívání COC a léčbu hypertenze. Kde uzná za vhodné, může být COC opět nasazeno, jestliže lze antihypertenzní terapií dosáhnout normálních hodnot krevního tlaku. Pokud se při užívání COC u již dříve existující hypertenze objeví konstantně zvýšené hodnoty krevního tlaku nebo významný vzestup krevního tlaku, které neodpovídají na antihypertenzní léčbu, COC musí být vysazeno.

O zhoršení nebo prvním projevu následujících stavů se hovoří v souvislosti jak s těhotenstvím, tak s užíváním COC, ale průkaz souvislosti s COC je nepřesvědčivý: žloutenka a/nebo svědění související s cholestázou, cholelitiáza, porfýrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou.

Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.

Při přítomnosti akutního nebo chronického onemocnění jater má být užívání COC přerušeno až do té doby, dokud se nenormalizují jaterní testy. Přerušování užívání COC rovněž vyžaduje recidiva cholestatického ikteru a/nebo cholestatického pruritu, které se již dříve objevily v těhotenství nebo během užívání pohlavních steroidů.

Přestože COC mohou mít vliv na periferní insulinovou resistenci a na glukosovou toleranci, neexistuje důkaz, že u diabetiček užívajících nízkodávková COC (< 0,05 mg ethinylestradiolu) je nutné změnit terapeutický režim pro diabetes. V každém případě však diabetičky užívající COC musí být pečlivě sledovány, zvláště na začátku jejich užívání.

Během užívání COC bylo hlášeno zhoršení endogenní deprese, epilepsie, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Někdy se může objevit chloasma, a to zvláště u žen, které mají v anamnéze chloasma gravidarum. Ženy, které mají dispozici ke vzniku chloasmat, se mají během užívání COC vyhnout slunění a expozici ultrafialovému záření.

#### Lékařské vyšetření/konzultace

Před zahájením nebo znovuzahájením léčby přípravkem Mistra by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvažování kontraindikací (viz bod 4.3) a varování (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Mistra v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatele a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by měly být informovány, že perorální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

#### Snížení účinnosti

Účinnost COC může být snížena například při vynechání tablet (viz bod 4.2), v případě gastrointestinálních potíží (viz bod 4.2), nebo při současném užívání dalších léčivých přípravků (viz bod 4.5).

#### Nepravidelné krvácení

Při užívání všech COC se může objevit nepravidelné krvácení (špinění nebo krvácení z průniku) a to především během prvních měsíců užívání. Z toho důvodu má hledání příčiny nepravidelného krvácení smysl až po adaptačním intervalu přibližně tří cyklů.

Pokud krvácení nebo nepravidelné krvácení pokračuje nebo se objeví po období pravidelných cyklů, pak je třeba uvážit možnost nehormonální příčiny a provést odpovídající diagnostické kroky k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mohou zahrnovat i kyretáž.

Je možné, že u některých žen nedojde během intervalu bez užívání tablet ke krvácení z vysazení. Bylo-li COC užíváno podle pokynů popsanych v bodě 4.2, je těhotenství nepravděpodobné. Pokud však COC nebylo užíváno před prvním vynechaným krvácením dle uvedených pokynů nebo pokud nedošlo ke krvácení z vysazení dvakrát, je třeba před dalším užíváním COC vyloučit těhotenství.

#### Pomocná látka

Tento léčivý přípravek obsahuje 47,66 mg monohydrátu laktosy v jedné tabletě. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: aby byly zjištěny možné interakce, mají být prověřeny preskripční informace současně užívaných léčivých přípravků.

##### Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčených pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba uživatelky přípravku Mistra před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Mistra je možné znovu začít užívat 2 týdny po ukončení léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy.

##### Farmakokinetické interakce

###### Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Mistra

Mohou se objevit interakce s léčivými přípravky, které indukují mikrozomální enzymy. To může mít za následek zvýšenou clearance pohlavních hormonů a může vést ke krvácení z průniku a/nebo ke ztrátě antikoncepčního účinku.

##### *Postup*

Indukce enzymů může být pozorována již po několika dnech léčby. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována během několika týdnů. Po přerušení léčby může indukce enzymů přetrvávat po dobu až 4 týdnů.

##### *Krátkodobá léčba*

Ženy léčené léky indukujícími jaterní enzymy mají přechodně použít navíc k užívání COC bariérovou nebo jinou antikoncepční metodu. Bariérová metoda musí být používána po celou dobu léčby současně podávaným léčivým přípravkem a dalších 28 dní po jejím ukončení.

Pokud současné užívání jakéhokoliv z těchto léčivých přípravků zasáhne do období ukončení užívání tablet COC ze stávajícího blistru, pak se má další blister COC začít užívat ihned po předchozím bez obvyklého intervalu bez užívání tablet.

##### *Dlouhodobá léčba*

Ženám dlouhodobě léčeným léčivými přípravky indukujícími jaterní enzymy je doporučena jiná spolehlivá nehormonální metoda kontracepce.

##### Látky zvyšující clearance COC (snižující účinnost COC indukci enzymů), jako jsou:

Barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin a pravděpodobně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin a léčivé přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

##### Látky s různými účinky na clearance COC:

Při současném podávání s COC mohou mnohé inhibitory HIV/HCV proteáz a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy stejně jako jejich kombinace zvýšit nebo snížit plasmatické koncentrace estrogenů a progestinů. Tyto změny mohou být v některých případech klinicky významné.

Proto je třeba prostudovat informace o přípravku současně podávaných HIV/HCV léčivých přípravků, aby byly identifikovány potenciální interakce a případná související doporučení. V případě pochybností má žena léčená inhibítorem protéz nebo nenukleosidovým inhibítorem reverzní transkriptázy používat navíc bariérovou antikoncepční metodu.

#### Látky snižující clearance COC (enzymové inhibitory)

Klinický význam potenciálních interakcí s enzymovými inhibitory zůstává nejasný. Současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 může zvýšit plasmatickou koncentraci estrogenu nebo progestinu nebo obou hormonů.

Prokázalo se, že etorikoxib v dávkách 60 až 120 mg denně zvyšuje plasmatickou koncentraci ethinylestradiolu 1,4 nebo 1,6krát, zejména, je-li užíván současně s COC obsahujícími 0,035 mg ethinylestradiolu.

#### Účinky přípravku Mistra na jiné léčivé přípravky

COC mohou ovlivnit metabolismus některých jiných léčivých látek. Mohou jejich plasmatické a tkáňové koncentrace buď zvyšovat (např. cyklosporin), nebo snižovat (např. lamotrigin).

Na základě údajů in vitro je inhibice CYP enzymů dienogestem při použití v terapeutických dávkách nepravděpodobná.

Klinické údaje naznačují, že ethinylestradiol inhibuje clearance substrátů CYP1A2 a vede k mírnému (např. theofylin) nebo střednímu (např. tizanidin) zvýšení plasmatických koncentrací.

#### Jiné formy interakce

##### Laboratorní testy

Užívání kontracepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů včetně biochemických parametrů jaterních, thyreoidálních, adrenálních a renálních funkcí, stejně jako plasmatických hladin (transportních) proteinů, jako jsou kortikosteroid vázající globuliny a frakce lipidů/lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Tyto změny však zůstávají v rozsahu normálních hodnot.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Přípravek Mistra není indikován během těhotenství.

Pokud během užívání přípravku Mistra dojde k otěhotnění, musí být léčivý přípravek okamžitě vysazen. Rozsáhlé epidemiologické studie však nezaznamenaly ani zvýšené riziko vrozených vad u dětí narozených ženám užívajícím COC před otěhotněním, ani teratogenní vliv kombinované perorální antikoncepce, která byla neúmyslně užívána během těhotenství.

Studie na zvířatech odhalily nežádoucí účinky během těhotenství a kojení (viz bod 5.3). Na základě výsledků těchto studií na zvířatech nelze vyloučit nepříznivý hormonální účinek léčivých látek. Nicméně obecná zkušenost s užíváním COC během těhotenství neposkytuje důkazy o nežádoucích účincích u člověka.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení užívání přípravku Mistra (viz bod 4.2 a 4.4).

### Kojení

Laktace může být ovlivněna COC, protože mohou snižovat množství mateřského mléka a změnit jeho složení. Malá množství kontracepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být během užívání COC vylučována do mléka. Tato množství mohou mít vliv na dítě. Proto se přípravek Mistra do úplného odstavení dítěte nemá užívat.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. U uživatelůk COC nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích (n = 4942) s kombinací dienogest 2 mg a ethinylestradiol 0,03 mg v indikaci perorální antikoncepce a léčba žen se středně závažnou formou akné, které neměly kontraindikaci pro užívání perorální antikoncepce a u kterých selhala odpovídající lokální léčba, je uvedena v tabulce níže. V každé skupině jsou nežádoucí účinky uvedené v pořadí s klesající závažností.

Frekvence jsou definovány takto: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ). Další nežádoucí účinky, které se vyskytly během studií po uvedení na trh a jejichž frekvenci nelze odhadnout, jsou uvedeny pod „není známo“.

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>		vaginitis/ vulvovaginitis, vaginální kandidóza nebo jiné mykotické vulvovaginální infekce	salpingo-oophoritis, infekce močového traktu, cystitis, mastitis, cervicitis, mykózní infekce, kandidóza, herpes úst, chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce horních cest dýchacích, virové infekce	
<b>Benigní, maligní a nespecifická neoplasmata (včetně cyst a polypů)</b>			uterinní leiomyom, lipom prsů	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			anemie	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivita	exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému
<b>Endokrinní poruchy</b>			virilismus	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		zvýšená chuť k jídlu	anorexie	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		depresivní nálada	deprese, psychická porucha, nespavost, poruchy spánku,	změny nálady, snížení libida, zvýšení libida

			agresivita	
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy	závratě, migréna	ischemická mozková příhoda, cerebrovaskulární porucha, dystonie	
<b>Poruchy oka</b>			suché oči, podráždění očí, oscilopsie, poruchy zraku	intolerance kontaktních čoček
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			náhlá ztráta sluchu, tinitus, vertigo, porucha sluchu	
<b>Srdeční poruchy</b>			kardiovaskulární poruchy, tachykardie <sup>3</sup>	
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze, hypotenze,	venózní tromboembolismus, arteriální tromboembolismus, plicní embolie, tromboflebitida, diastolická hypertenze, porucha ortostatické cirkulační regulace, návaly horka, varikózní žíly, poruchy žil, bolest žil	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			astma, hyperventilace	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		bolesti břicha <sup>4</sup> , nauzea, zvracení, průjem	gastritis, enteritis, dyspepsie	

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		akné, alopecie, vyrážka <sup>5</sup> , svědění <sup>6</sup>	alergická dermatitis, atopická dermatitis/ neurodermatitis, ekzém, psoriasis, hyperhidrosis, chloasma, poruchy pigmentace/hyperpigmentace, seborea, tvorba lupů, hirsutismus, poruchy kůže, kožní reakce, kůže podobná pomerančové kůře, pavoučkové névy	kopřivka, erythema nodosum, erythema multiforme
<b>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáň</b>			bolest v zádech, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest v končetinách	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	bolest prsů <sup>7</sup>	nepravidelné krvácení z vysazení <sup>8</sup> , krvácení z průniku <sup>9</sup> , zvětšení prsů <sup>10</sup> , otok prsů, dysmenorea, genitální/vaginální výtok, ovariální cysty, bolest v pánvi	cervikální dysplázie, cysty děložních žlázek, bolest adnex, cysty v prsech, fibrocystóza prsů, dyspareunie, galaktorea, menstruační poruchy	výtok z prsů
<b>Vrozené, dědičné a genetické poruchy</b>			manifestace asymptomatické přídavné prsní žlázy	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		únava <sup>11</sup>	bolest na hrudi, periferní edémy, chřipce podobné onemocnění, zánět, horečka, dráždivost	retence tekutin
<b>Vyšetření</b>		zvýšení tělesné hmotnosti	zvýšení triglyceridů v krvi, hypercholesterolemie, snížení tělesné hmotnosti, kolísání tělesné hmotnosti	

<sup>3</sup> včetně zrychlené srdeční činnosti

- 4 včetně bolestí horní a dolní části břicha, břišního diskomfortu, distenze  
 5 včetně makulární vyrážky 6 včetně generalizovaného pruritu 7 včetně diskomfortu a napětí prsů  
 8 včetně menoragie, hypomenorey, oligomenorey a amenorey  
 9 sestávající z vaginální hemoragie a metroragie  
 10 včetně překrvení a otoku prsů  
 11 včetně astenie a malátnosti

Pro výčet nežádoucích účinků jsou vybrány nejvhodnější termíny dle MedDRA (verze 12.0). Synonyma nebo příbuzné stavy nejsou vyjmenovány, ale je třeba je vzít také v úvahu.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen, které užívají COC, byly hlášeny následující závažné nežádoucí účinky, které jsou probrány v bodě 4.4 „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“:

##### *Tumory*

- U uživatelky COC je velmi mírně zvýšena frekvence diagnózy rakoviny prsu. Protože rakovina prsu je vzácná u žen pod 40 let věku, počet případů navíc je malý ve vztahu k celkovému riziku rakoviny prsu. Kauzální vztah k COC není znám.
- Tumory jater
- Karcinom cervixu.

##### *Ostatní stavy*

- Ženy s hypertriglyceridemií (zvýšené riziko pankreatitidy během užívání COC)
- Hypertenze
- Výskyt nebo zhoršení stavů, kde spojitost s COC není jasná: cholestatický ikterus, tvorba žlučových kamenů, porfýrie, systémový lupus erythematodes, hemolyticko-uremický syndrom, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, ztráta sluchu způsobená otosklerózou
- Exogenní estrogény mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému
- Poruchy funkce jater
- Změny glukosové tolerance nebo periferní insulinové rezistence
- Crohnova choroba, ulcerózní kolitida
- Chloasma

##### *Interakce*

Výsledkem interakcí jiných léků (enzymových induktorů) s perorální antikoncepcí může být krvácení z průniku a/nebo selhání antikoncepčního účinku (viz bod 4.5).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Akutní perorální toxicita kombinace ethinylestradiolu a dienogestu je velmi malá. Pokud například dítě

požije najednou několik tablet kombinace dienogest 2 mg a ethinylestradiol 0,03 mg, vznik toxických symptomů není pravděpodobný.

Symptomy, které se mohou v tomto případě pravděpodobně vyskytnout, jsou: nauzea a zvracení a u mladých dívek slabé vaginální krvácení. Obecně není nutná žádná speciální léčba, v případě potřeby by měla být podpůrná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, progestiny a estrogeny, fixní kombinace

ATC kód: G03AA16

Všechna hormonální kontraceptiva mají, pokud se používají podle pokynů, velmi nízkou míru selhání. Míra selhání se může zvýšit, pokud nejsou užívána podle pokynů (např. vynechání tablety).

V klinických studiích s přípravkem Mistra byl vypočtený následující Pearl index: Pearl index při typickém používání: 0,454 (horní 95% interval spolehlivosti: 0,701) Pearl index při správném používání: 0,182 (horní 95% interval spolehlivosti: 0,358)

Přípravek Mistra je léčivý přípravek s antiandrogenní kombinací pro perorální antikoncepci obsahující ethinylestradiol a progestin dienogest.

Kontracetivní účinek přípravku Mistra je založen na interakci různých faktorů, nejdůležitějším z nich jsou inhibice ovulace a změny cervikální sekrece.

Nápadný antiandrogenní účinek kombinace ethinylestradiol-dienogest je kromě jiného založen na snížení koncentrace androgenu v séru. V multicentrické studii s přípravkem Mistra došlo k zásadnímu zlepšení příznaků mírného až středně těžkého akné a k příznivým účinkům na seboreu.

Dienogest je derivát 19-nortestosteronu, který má ve srovnání s jinými syntetickými progestogeny *in vitro* 10-30krát nižší afinitu k progesteronovému receptoru. *In vivo* údaje u zvířat prokázaly silný progestogenní a antiandrogenní účinek. Dienogest nemá *in vivo* významné androgenní, mineralokortikoidní nebo glukokortikoidní účinky.

Pokud je podaný samostatně, inhibuje dienogest ovulaci při dávce 1 mg/den.

Při užívání COC s vysokou dávkou (50 µg ethinylestradiolu) je riziko vzniku karcinomu endometria a ovarií sníženo. Zda toto platí i pro COC s nízkou dávkou, je třeba ještě potvrdit.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*Ethinylestradiol*

#### Absorpce

Perorálně podaný ethinylestradiol je rychle a kompletně absorbován. Maximální sérové koncentrace okolo 67 pg/ml je dosaženo během 1,5-4 hodin po podání. Během absorpce a během prvního průchodu játry je ethinylestradiol extenzivně metabolizován, což má za následek průměrnou perorální biologickou dostupnost okolo 44 %.

#### Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce, ale nespecificky vázán na sérový albumin (přibližně 98 %) a indukuje vzestup sérové koncentrace SHBG (pohlavní hormony vázajícího globulinu). Zdánlivý distribuční objem byl stanoven na 2,8-8,6 l/kg.

#### Biotransformace

Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve sliznici tenkého střeva, tak v játrech. Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, vzniká však velké množství různých hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Metabolická clearance je přibližně 2,3 – 7 ml/min/kg.

### Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou dispozičních fázích charakterizované poločasy okolo 1 hodiny a 10-20 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován, jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 4 : 6. Poločas eliminace metabolitů je asi 1 den.

### Rovnovážený stav

Rovnovážného stavu je dosaženo během druhé poloviny léčebného cyklu, kdy sérové hladiny léku jsou dvojnásobně vyšší ve srovnání s jednotlivou dávkou.

### *Dienogest*

#### Absorpce

Po perorálním podání je dienogest rychle a kompletně absorbován. Maximální koncentrace v séru 51 ng/ml je dosaženo za 2,5 h po podání jedné tablety. Absolutní biologická dostupnost při podání v kombinaci s ethinylestradiolem je přibližně 96 %.

#### Distribuce

Dienogest je vázán na sérový albumin a neváže se na SHBG ani na kortikosteroidy vázající globulin (CBG). Okolo 10 % celkové sérové koncentrace je přítomno jako volný steroid, 90 % je nespecificky vázáno na albumin. Ethinylestradiolem indukované zvýšení SHBG neovlivňuje vazbu dienogestu na sérové bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem dienogestu se pohybuje mezi 37 a 45 l.

#### Biotransformace

Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s tvorbou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou rychle z plasmy odstraňovány, takže v lidské plasmě kromě nezměněného dienogestu nejsou žádné metabolity nacházeny. Celková clearance po podání jednotlivé dávky (Cl/F) je 3,6 l/h.

### Eliminace

Sérové hladiny dienogestu klesají s poločasem přibližně 9 hodin. Pouze zanedbatelné množství dienogestu je v nezměněné formě vylučováno ledvinami. Po perorálním podání dávky 0,1 mg/kg je exkrece ve stolici a v moči v poměru 3,2. Přibližně 86 % podané dávky je vyloučeno do 6 dnů, z toho velká část, tj. 42 %, je vyloučena během prvních 24 hodin převážně močí.

### Rovnovážený stav

Farmakokinetika dienogestu není ovlivněna plasmatickými hladinami SHBG. Po jednodenním užívání se zvyšují sérové hladiny přibližně 1,5krát a rovnovážného stavu je dosaženo během 4 dnů podávání.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické studie s ethinylestradiolem a dienogestem potvrdily očekávané estrogenní a pregestogenní účinky.

Předklinická data založená na konvenčních studiích toxicity po opakovaných dávkách, studiích genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity, neodhalila žádná zvláštní rizika pro člověka. Mělo by však být stále pamatováno na to, že pohlavní steroidy mohou podporovat růst určitých hormon-dependentních tkání a tumorů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Hypromelosa 2910

Mastek

Draselná sůl polakrilinu

Magnesium-stearát

*Potahová vrstva tablety:*

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Mastek

## **6.2 Inkompatibilita**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Mistra 2 mg/0,03 mg potahované tablety je balen v bílých PVC/PE/PVDC/Al blistrech. Blistry jsou baleny v papírové krabici. Krabice obsahuje příbalovou informaci a 3 etikety na blistr s českými zkratkami názvů dnů v týdnu.

Velikosti balení:

3x21 potahovaných tablet

6x21 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **Upozornění:**

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Portugalsko), je přípravek registrován pod názvem Sibilla. Tento název je uveden na blistru.

Text na blistru je v portugalské. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko

## **SOUBĚŽNÝ DOVOZCE**

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

17/265/12-C/PI/001/16

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10.02.2016

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 12. 2025

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 12. 2025