

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mistra

2 mg/0,03 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Mistra 2 mg/0,03 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg dienogestu a 0,03 mg etinylestradiolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 47,66 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s priemerom asi 5,5 mm. Na jednej strane s označením „G53“, druhá strana bez označenia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hormonálna antikoncepcia.

Liečba stredne závažného akné po zlyhaní primeranej lokálnej liečby alebo liečby perorálne podávanými antibiotikami u žien, ktoré si zvolia perorálnu antikoncepciu.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Mistra sa majú zvážiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní Mistry porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Dávkovanie

Ako užívať Mistru

Mistra sa musí užívať ako je uvedené v nasledovnom texte tak v prípade použitia ako hormonálna antikoncepcia, ako aj v prípade liečby žien so stredne závažným akné. Pre zachovanie antikoncepcného účinku je potrebné dodržať pokyny uvedené v časti „Postup pri vynechaní tabliet“.

Jedna tableta sa užíva denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní. Tablety sa musia užívať denne v približne rovnakom čase, ak je to potrebné, zapijú sa malým množstvom tekutiny, a to podľa poradia vytlačenom na blistri. Užívanie tabliet z ďalšieho blistra sa začína po 7-dňovom intervale bez užívania tabliet, počas ktorého obvykle dochádza ku krvácaniu z vysadenia. Toto krvácanie zvyčajne začína 2 až 3 dni po užití poslednej tablety a nemusí sa skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Viditeľné zlepšenie stavu akné sa zvyčajne prejaví najskôr po troch mesiacoch a ďalšie zlepšenie sa hlásilo po šiestich mesiacoch liečby. Na posúdenie toho, či je potrebné v liečbe pokračovať, sa má stav u žien hodnotiť po troch až šiestich mesiacoch od začiatku liečby a následne v pravidelných intervaloch.

Začiatok užívania Mistry

Ak sa predtým (v uplynulom mesiaci) nepoužívala hormonálna antikoncepcia

Užívanie tabliet sa má začať v prvý deň prirodzeného menštruačného cyklu (t.j. prvý deň menštruačného krvácania).

Prechod z inej kombinovanej perorálnej antikoncepcie (Combined Oral Contraceptives, COC)

Užívanie Mistry sa má začať prednostne v deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivá) predchádzajúcej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie, najneskôr však v deň nasledujúci po zvyčajnom období bez užívania tabliet alebo po období užívania placebo tabliet predchádzajúcej COC.

Prechod z vaginálneho krúžku alebo transdermálnej náplasti

Užívanie Mistry sa má začať prednostne v deň odstránenia posledného krúžku alebo náplasti z jednocyklového balenia, najneskôr však v čase, na ktorý pripadá ich ďalšia aplikácia.

Prechod z výhradne progestagénovej antikoncepcie (minitableta, injekcia, implantát) alebo z vnútro maternicového systému (intrauterine system, IUS) uvoľňujúceho progestagén

Ak sa pred liečbou podávala minitableta, prechod môže začať v ktorýkoľvek deň (prechod z implantátu alebo IUS sa musí uskutočniť v deň odstránenia a prechod z injekcie sa musí uskutočniť v čase, keď sa má podať nasledujúca injekcia). V každom prípade je potrebné počas prvých 7 dní užívania tabliet doplnkovo používať bariérovú metódu antikoncepcie.

Po potrate v prvom trimestri

Užívanie Mistry sa môže začať okamžite. V takom prípade nie sú potrebné žiadne doplnkové antikoncepčné opatrenia.

Po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri

Ženám sa má odporučiť, aby Mistry začali užívať 21 až 28 dní po pôrode alebo potrate v druhom trimestri. Ak sa začne s užívaním neskôr, žene sa má odporučiť doplnkovo používať bariérovú antikoncepčnú metódu počas prvých 7 dní. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, je potrebné pred začatím užívania COC vylúčiť graviditu alebo má počkať do prvého menštruačného krvácania.

Pre používanie Mistry u dojčiacich žien, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Ak sa vynechanie dávky zistí **do 12 hodín** od zvyčajného času podania, tabletu je potrebné užiť okamžite. Všetky ďalšie tablety sa majú užiť v obvyklom čase. V takom prípade antikoncepčná ochrana nie je znížená.

Ak je čas od vynechania dávky presiahnutý o **viac ako 12 hodín**, antikoncepčnú ochranu už nemožno plne zaručiť. Pri vynechaní tabliet je možné sa riadiť nasledovnými dvoma základnými pravidlami:

- Užívanie tabliet sa nikdy nesmie prerušiť na obdobie dlhšie ako 7 dní;
- Tablety sa musia užívať 7 dní bez prerušenia, aby sa dosiahla dostatočná antikoncepcná ochrana, t.j. inhibícia systému hypotalamus-hypofýza-vaječníky.

Na základe týchto pravidiel sa môžu poskytnúť nasledujúce odporúčania pre každodennú prax:

Prvý týždeň

Podanie poslednej zabudnutej tablety sa má uskutočniť čo najskôr, dokonca aj vtedy, ak by to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom sa majú užívať nasledujúce tablety v obvyklom čase. V priebehu nasledujúcich 7 dní sa má okrem toho používať bariérová antikoncepcná metóda napr. kondóm. Ak však už v predchádzajúcich 7 dňoch došlo k pohlavnému styku, má sa zväziť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechá a čím sú bližšie k pravidelnému intervalu bez užívania tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

Druhý týždeň

Podanie poslednej zabudnutej tablety sa má vykonať čo najskôr, dokonca aj vtedy, ak by to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom sa majú užívať nasledujúce tablety v obvyklom čase. Za predpokladu, že sa tablety užívali správne počas 7 dní pred prvou vynechanou tabletou, nie sú potrebné ďalšie antikoncepcné opatrenia. V opačnom prípade alebo ak bola vynechaná viac ako 1 tableta, majú sa odporučiť ďalšie antikoncepcné opatrenia počas 7 dní.

Tretí týždeň

Z dôvodu blížiaceho sa 7-dňového intervalu bez užívania tabliet, plnú antikoncepcnú ochranu už nemožno zaručiť. Avšak úpravou schémy užívania sa dá zabrániť zníženiu antikoncepcnej ochrany. V prípade dodržania jedného z nasledovných dvoch postupov nie sú potrebné žiadne doplnkové antikoncepcné opatrenia, za predpokladu, že tablety boli užívané správne počas 7 dní predchádzajúcich prvému vynechaniu tablety. V opačnom prípade má žena postupovať podľa prvého postupu a používať tiež doplnkové opatrenia v priebehu nasledujúcich 7 dní.

1. Používateľka má užiť poslednú zabudnutú tabletu čo najskôr, dokonca aj vtedy, ak by to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Zvyšné tablety sa majú následne užívať v obvyklom čase. Užívanie tabliet z ďalšieho blistra sa má začať hneď po skončení užívania súčasného blistra, t.j. medzi dvoma baleniami nemá byť žiaden interval bez užívania tabliet. Je nepravdepodobné, že u používateľky nastane krvácanie z vysadenia skôr, ako po skončení užívania druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže dôjsť k špineniu alebo k intermenštruačnému krvácaniu.
2. Môže sa taktiež odporučiť nepokračovať v užívaní tabliet zo súčasne používaného blistra, po čom má nasledovať 7-dňový interval bez užívania tabliet, vrátane dní, keď boli tablety vynechané. Následne sa má pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra.

V prípade, že boli vynechané tablety a následne nedôjde ku krvácaniu z vysadenia počas najbližšieho intervalu bez užívania tabliet, je potrebné zväziť možnosť gravidity.

Odporúčania v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí nemusí dôjsť ku kompletnej absorpcii liečiv a sú potrebné ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak v priebehu 3-4 hodín od užitia tablety (tabliet) dôjde k vracaniu, má sa čo najskôr užiť ďalšia tableta. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, platia pokyny pre prípad vynechania tabliet uvedené v časti 4.2. Ak žena nechce zmeniť svoj obvyklý plán užívania tabliet, musí užiť ďalšiu tabletu (alebo viac tabliet) z iného blistra.

Oddialenie krvácania z vysadenia

Pre oddialenie krvácania z vysadenia, sa má užívanie tabliet z ďalšieho blistra začať ihneď po ukončení užívania súčasného blistra Mistry, bez intervalu bez užívania tabliet. V užívaní tabliet možno pokračovať v trvaní podľa želania, avšak nie dlhšie ako do ukončenia užívania druhého blistra. Počas

užívania druhého blistra sa môže vyskytnúť intermenštruačné krvácanie alebo špinenie. Po obvyklom 7-dňovom intervale bez užívania tabliet sa môže pokračovať v obvyklom užívaní Mistry.

Pre posunutie začiatku menštruačného cyklu na iný deň v týždni, ako je deň pri súčasnom pláne užívania, interval bez užívania tabliet možno skrátiť o želaný počet dní. Čím kratší je interval bez tabliet, tým väčšia je pravdepodobnosť, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že sa vyskytne intermenštruačné krvácanie alebo špinenie počas používania ďalšieho blistra (podobne ako v prípade oddialenia menštruačného krvácania).

Osobitné skupiny pacientok

Pediatrická populácia

Mistra je indikovaná iba po prvom menštruačnom krvácaní (menarché).

Staršie osoby

Neaplikovateľné. Mistra nie je indikovaná po menopauze.

Porucha funkcie pečene

Mistra je kontraindikovaná u žien so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Mistra nebola skúmaná u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy liečby v tejto populácii pacientok.

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nemá používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa ktorákoľvek z týchto podmienok vyskytne po prvý raz počas užívania CHC, užívanie sa musí ihneď ukončiť:

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [deep venous thrombosis, DVT] alebo pľúcna embólia [pulmonary embolism, PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózneho tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózneho tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, transient ischaemic attack, TIA).
 - Známa vrodená alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulans).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,

- závažná dyslipoproteínémia.
- Pankreatitída, súčasná alebo v anamnéze, ak súvisí so závažnou hypertriglyceridémiou.
- Aktívne závažné ochorenie pečene alebo pozitívna anamnéza pacientky, pokiaľ sa výsledky testov funkcie pečene nevrátili do normálu.
- Aktívne tumory pečene (benígne alebo malígne) alebo pozitívna anamnéza pacientky;
- Existujúce alebo suspektné malignity závislé od hladiny pohlavných steroidov (napr. tumory pohlavných orgánov alebo prsníkov).
- Vaginálne krvácanie neznámeho pôvodu.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Mistra je kontraindikovaná na súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s liekmi obsahujúcimi glekaprevir/pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania Mistry sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie Mistry.

V prípade podozrenia na trombózu alebo jej diagnózy sa musí užívanie CHC ukončiť. Z dôvodu teratogenity antikoagulačnej terapie (kumaríny) sa má začať s primeranou alternatívnou antikoncepciou.

Obehové poruchy

Riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Iné lieky, ako je Mistra, môžu zvýšiť hladinu tohto rizika až do 1,6-krát. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom vzniku VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie:**

- riziku vzniku VTE pri používaní Mistry,
- tomu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a
- že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Epidemiologické štúdie u žien, ktoré používajú nízkodávkovú kombinovanú hormonálnu antikoncepciu (<50 µg etinylestradiolu) ukázali, že VTE sa vyskytuje približne u 6 až 12 žien z 10 000 v priebehu jedného roka.

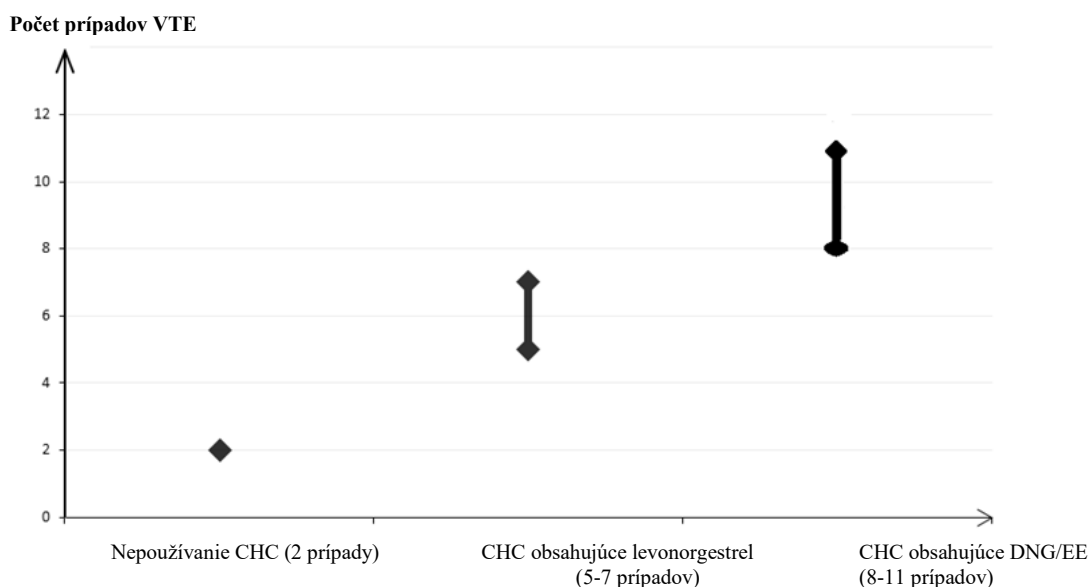
Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú nízko dávkovú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

Odhaduje sa², že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 8 až 11 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu dienogest a etinylestradiol.

V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší než počet očakávaný počas gravidity alebo v období po pôrode.

VTE sa môže v 1 - 2 % prípadov skončiť smrťou.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Mistra je kontraindikovaná, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

¹ Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

² Údaje z metaanalýzy odhadujú, že riziko VTE pri používateľkách dienogestu a EE je mierne vyššie v porovnaní s používateľkami COC obsahujúcich levonorgestrel (Miera rizika 1,57 s rozpätím rizika od 1,07 do 2,30).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/krúžku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.
Poznámka: dočasná imobilizácia, vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	Ak sa používanie Mistry nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový <i>lupus erythematosus</i> , hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kľúčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombozy.

Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (pre informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombozy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Místna je kontraindikovaná, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový <i>lupus erythematosus</i> .

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že užíva CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,

- náhle problémy so zrakom u jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (myocardial infarction, MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Rakovina

V niektorých epidemiologických štúdiách bolo zaznamenané zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých užívateľiek COC, no naďalej pretrváva nejednotný názor, pokiaľ ide o rozsah, v akom je možné tento nález pripísať pridruženým účinkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako napr. ľudský papilomavírus (human papilloma virus, HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že existuje mierne zvýšené relatívne riziko (RR = 1,24) diagnózy rakoviny prsníka u žien, ktoré v súčasnosti užívajú COC. Toto zvýšené riziko sa postupne vracia na úroveň rizika súvisiaceho s vekom počas obdobia 10 rokov po ukončení užívania COC. Keďže rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, zvýšený počet diagnóz rakoviny prsníka u súčasných a nedávnych užívateľiek COC je nízky vo vzťahu k celkovému riziku rakoviny prsníka.

U žien užívajúcich COC boli v zriedkavých prípadoch zaznamenané nezhubné tumory pečene, a vo veľmi zriedkavých prípadoch zhubné tumory pečene. V ojedinelých prípadoch spôsobovali tieto tumory život ohrozujúce brušné krvácanie. V prípade výskytu závažnej bolesti v hornej časti brucha, zväčšenej pečene alebo prejavov vnútrobrušného krvácania u žien užívajúcich COC je potrebné pri diferenciálnej diagnostike zvážiť možnosť tumoru pečene.

Zhubné tumory môžu byť život ohrozujúce až smrteľné.

Iné choroby

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

U žien s hypertriglyceridémiou alebo s hypertriglyceridémiou v rodinnej anamnéze, je počas užívania COC zvýšené riziko vzniku pankreatitídy.

Aj keď u mnohých žien užívajúcich COC bolo hlásené mierne zvýšenie krvného tlaku, prípady klinicky významného zvýšenia sú zriedkavé. Ak sa však u žien počas užívania COC vyskytne pretrvávajúce zvýšenie krvného tlaku, lekár má zvážiť ukončenie užívania COC a liečbu hypertenzie. Ak sa zváži za vhodné, užívanie COC sa môže obnoviť, ak je možné dosiahnuť normálne hodnoty krvného tlaku antihypertenzívnou liečbou. Ak však počas užívania COC u žien s už existujúcim zvýšeným krvným tlakom konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak nereagujú adekvátne na antihypertenzívnu liečbu, musí sa užívanie COC ukončiť.

Aj keď dôkaz o súvislosti s užívaním COC nie je presvedčivý, pri jej používaní a tiež počas tehotenstva bol hlásený výskyt alebo zhoršenie nasledovných stavov: žltacka a/alebo pruritus súvisiaci s cholestázou, cholelitiáza, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, tehotenský herpes, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému.

V prípade akútnej alebo chronickej poruchy funkcie pečene môže byť potrebné užívanie COC ukončiť, až kým markery funkcie pečene nedosiahnu normálne hodnoty. Opätovný výskyt cholestatickej žltacky a/alebo cholestatického pruritu, ktoré sa predtým vyskytli počas tehotenstva alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, si vyžaduje ukončenie užívania COC.

Hoci kombinovaná perorálna antikoncepcia môže mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz, že je nutné meniť režim liečby u žien s diabetes mellitus užívajúcich nízкодávkovú COC (obsahujúcu < 0,05 mg etinylestradiolu). Napriek tomu sa musí stav žien s diabetes mellitus podrobne sledovať, predovšetkým na začiatku užívania COC.

Pri užívaní COC bolo hlásené zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Príležitostne sa môže vyskytnúť chloazma, predovšetkým u žien s anamnézou chloasmy gravidarum. Ženy s tendenciou k chloazme sa majú počas užívania COC vyvarovať vystavovaniu sa slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Lekárske vyšetrenie/konzultácie

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Mistry sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznjej a arteriálnej trombóze, vrátane rizika používania Mistry v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť tiež poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC môže byť znížená napr. v prípade vynechania tablety (pozri časť 4.2), gastrointestinálnych porúch (pozri časť 4.2) alebo pri súbežnom užívaní s niektorými inými liekmi (pozri časť 4.5).

Nepravidelné krvácanie

Každá COC môže spôsobiť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo intermenštruačné krvácanie), predovšetkým v priebehu niekoľkých prvých mesiacov užívania. Z toho dôvodu má vyšetrenie akéhokoľvek nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom období, ktoré trvá približne tri cykly.

Ak sa po pravidelných cykloch vyskytuje alebo pretrváva krvácanie alebo nepravidelné krvácanie, musia sa zvážiť nehormonálne príčiny a majú sa vykonať zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo tehotenstva. Tie môžu zahŕňať tiež kuretáž.

U niektorých žien sa môže stať, že počas intervalu bez užívania tabliet vôbec nedôjde ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov opísaných v časti 4.2, tehotenstvo je nepravdepodobné. Avšak, ak sa COC neužívala podľa týchto pokynov pred prvým vynechaným krvácaním z vysadenia alebo ak ku krvácaniu z vysadenia nedošlo dvakrát, pred pokračovaním v užívaní COC sa musí s určitosťou vylúčiť gravidita.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 47,66 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií sa majú zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických štúdií s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi, ktoré obsahujú ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu, sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo signifikantne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3). Používateľky Mistry preto majú prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba progestagén alebo nehormonálne metódy) pred začiatkom liečby týmito kombinovanými liečebnými režimami. Užívanie Mistry sa môže opäť začať 2 týždne po skončení liečby týmito kombinovanými liečebnými režimami.

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na Mistry

Môžu sa vyskytnúť interakcie s liekmi, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy. To môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo stratu antikoncepcnej účinnosti.

Postup

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne pozorovaná do niekoľkých týždňov. Po ukončení liečby môže enzýmová indukcia pretrvávajúť počas až 4 týždňov.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi, ktoré indukujú pečeňové enzýmy, majú okrem COC dočasne používať navyše bariérovú metódu alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežného užívania lieku a počas 28 dní od jeho ukončenia.

Ak užívanie takýchto liekov presiahne dokončenie užívania tabliet z COC blistra, užívanie tabliet z ďalšieho COC blistra sa má začať hneď po predchádzajúcom blistri, bez obvyklého intervalu bez užívania tabliet.

Dlhodobá liečba

Ženám, dlhodobo liečeným liekmi indukujúcimi pečeňové enzýmy, sa odporúča ďalšia spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

Látky, ktoré zvyšujú klírens COC (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov), napr.:

Barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín, a pravdepodobne aj oxkarbazepín, topiramát, felbamát, grizeofulvín a lieky obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Látky s premenlivým vplyvom na klírens COC

Mnoho inhibítorov HIV/HCV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, ako aj ich kombinácie, môžu v prípade ich súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínov. Tieto zmeny môžu byť v niektorých prípadoch klinicky významné.

Z tohto dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa so súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaných HIV/HCV liekov, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností majú ženy používať navyše bariérovú antikoncepčnú metódu počas liečby inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy.

Látky, ktoré znižujú klírens COC (inhibítory enzýmov)

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva nejasný. Súbežné použitie silných inhibítorov enzýmu CYP3A4 môže zvyšovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo progestínu, alebo oboch. V prípade etorikoxibu v dávkach 60 až 120 mg/deň bolo pri súbežnom užívaní s COC obsahujúcou 35 mikrogramov etinylestradiolu preukázané 1,4- alebo 1,6-násobne zvýšenie plazmatickej koncentrácie etinylestradiolu.

Vplyv Mistry na iné lieky

COC môže ovplyvniť metabolizmus iných liečiv. Ich koncentrácie v plazme a tkanivách môže tak buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Na základe *in vitro* údajov, inhibícia CYP enzýmov dienogestom je nepravdepodobná pri užívaní terapeutických dávok.

Klinické údaje naznačujú, že etinylestradiol inhibuje klírens substrátov CYP1A2 a vedie k miernemu (napr. teofylín) alebo strednému (napr. tizanidín) zvýšeniu plazmatických koncentrácií.

Ďalšie formy interakcie

Laboratórne testy

Užívanie steroidovej antikoncepcie môže ovplyvniť výsledky určitých laboratórnych testov, vrátane biochemických parametrov funkcie pečene, štítnej žľazy, adrenálnej a renálnej funkcie, ako aj plazmatických hladín (transportných) proteínov, napr. kortikosteroid viažuceho globulínu a lipidových/lipoproteínových frakcií, metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych hodnôt.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Mistra nie je indikovaná počas tehotenstva.

Ak sa počas užívania Mistry vyskytne gravidita, užívanie lieku sa musí okamžite ukončiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie nepoukazujú ani na zvýšené riziko vrodených chýb u detí, ktoré sa narodili ženám užívajúcim COC pred tehotenstvom, ani na žiadne teratogénne účinky na plod v prípade neúmyselného užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie v tehotenstve.

Štúdie na zvieratách odhalili nežiaduce účinky počas tehotenstva a laktácie (pozri časť 5.3). Na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nie je možné vylúčiť nežiaduce účinky spôsobené hormonálnym pôsobením liečiva. Všeobecná skúsenosť s užívaním COC počas tehotenstva však neposkytuje dôkaz o skutočnom nežiaducom účinku pre človeka.

Pri opätovnom začatí užívania Mistry treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

COC môže ovplyvňovať laktáciu tým, že môže viesť k redukcii objemu vytvoreného materského mlieka a k zmene jeho zloženia. Malé množstvá antikoncepčných steroidov a/alebo ich metabolitov sa počas užívania COC môžu vylučovať do mlieka. Toto množstvo môže mať vplyv na dieťa. Preto sa Mistry nemá užívať až do úplného odstavenia dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zistenie vplyvu Mistry na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje nebol pozorovaný u používateľiek COC.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencie nežiaducich účinkov v klinických štúdiách (n = 4 942) počas užívania {2 mg dienogestu a 0,03 mg etinylestradiolu} ako perorálna antikoncepcia alebo na liečbu žien so stredne závažným akné, u ktorých nebol zistený dôvod na kontraindikáciu perorálnej antikoncepcie a po tom, čo bola príslušná lokálna liečba neúčinná, sú uvedené v nasledovnej tabuľke. V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: „časté“ ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), „menej časté“ ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a „zriedkavé“ ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$). Ďalšie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli len počas klinických štúdií po uvedení na trh a ktorých frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov, sú uvedené ako „neznáme“.

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		vaginitída/vulvovaginitída, vaginálna kandidóza alebo vulvovaginálne hubové infekcie	salpingooforitída, infekcie močového traktu, cystitída, mastitída, cervicitída, hubové infekcie, kandidóza, herpes na pere, chrípka, bronchitída, sínusitída, infekcie horných dýchacích ciest, vírusové infekcie	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			leiomyóm maternice, lipóm v prsníku	
Poruchy krvi a lymfatického systému			anémia	
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť	exacerbácia príznakov

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
				dedičného a získaného angioedému
Endokrinné poruchy			virilizmus	
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená chuť do jedla	anorexia	
Psychické poruchy		depresívna nálada	depresia, mentálne poruchy, insomnia, poruchy spánku, agresivita	zmeny nálady, znížené libido, zvýšené libido
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty, migréna	ischemická mŕtvica, cerebrovaskulárne poruchy, dystónia	
Poruchy oka			suché oko, podráždenie očí, oscilopsia, zhoršenie videnia	intolerancia kontaktných šošoviek
Poruchy ucha a labyrintu			náhla strata sluchu, tinitus, vertigo, zhoršenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			kardiovaskulárne poruchy, tachykardia ³	
Poruchy ciev		hypertenzia, hypotenzia	venózna tromboembólia, arteriálna tromboembólia, pľúcna embólia, tromboflebitída, diastolická hypertenzia, ortostatická porucha regulácie, návaly tepla, kŕčové žily, ťažkosti s cievami, bolesti ciev	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			astma, hyperventilácia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesť brucha ⁴ , nevoľnosť, vracanie, hnačka	gastritída, enteritída, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné, alopecia, kožná vyrážka ⁵ , pruritus ⁶	alergická dermatitída, atopická dermatitída/neurodermatitída, ekzém,	urtikária, nodózný erytém, multiformný erytém

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
			psoriáza, hyperhidróza, chloazma, abnormálna pigmentácia/ hyperpigmentácia, seborea, lupiny, hirsutizmus, zmeny na koži, kožné reakcie, koža pripomínajúca pomarančovú kôru, pavúčikovité névus	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			bolesť chrbta, poruchy kostrovosvalovej sústavy, myalgia, bolesti končatín	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť prsníkov ⁷	nepravidelné krvácanie z vysadenia ⁸ , intermenštruačné krvácanie ⁹ , zväčšenie prsníkov ¹⁰ , edém prsníkov, dysmenorea, vaginálny výtok, cysta na vaječníkoch, panvové bolesti	dysplázia krčka maternice, cysty v <i>adnexa uteri</i> , bolesť <i>adnexa uteri</i> , cysty v prsníkoch, fibrocystická mastopatia, dyspareunia, galaktorea, menštruačné poruchy	sekrécia prsníkov
Vrodené, familiárne a genetické poruchy			objavenie sa akcesórneho prsníka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		slabosť ¹¹	bolesť na hrudníku, periférny edém, symptómy podobné chrípke, zápal, pyrexia, podráždenosť	zadržiavanie tekutín
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie telesnej hmotnosti	zvýšenie hladín triglyceridov v krvi, hypercholesterolemia, zníženie telesnej hmotnosti, kolísanie telesnej hmotnosti	

³ vrátane zvýšenia srdcovej frekvencie⁴ vrátane bolesti v hornej a dolnej časti brucha, nepríjemné pocity v oblasti brucha, plynatosť⁵ vrátane makulárnej vyrážky⁶ vrátane generalizovaného pruritu

⁷ vrátane nepríjemného pocitu v prsníkoch a citlivosti prsníkov

⁸ vrátane menorágie, hypomenorei, oligomenorei a amenorei

⁹ pozostávajúce z vaginálneho krvácania a metrorágie

¹⁰ vrátane opuchu prsníkov/opuchu

¹¹ vrátane asténie a celkovej nevoľnosti

Na opísanie určitého nežiaduceho účinku sa uvádzajú najpresnejšie termíny podľa MedDRA (verzia 12.0). Synonymá alebo súvisiace stavy sa neuvádzajú, je však potrebné ich zohľadniť.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien, ktoré užívajú COC, boli hlásené nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sú opísané v časti 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“:

Rakovina

- Frekvencia diagnózy rakoviny prsníka je mierne zvýšená u žien užívajúcich COC. Keďže je rakovina prsníka u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, toto zvýšené riziko je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka nízke. Kauzálna súvislosť s užívaním COC je neznáma.
- Nádory pečene
- Karcinóm krčka maternice.

Iné ochorenia

- Ženy s hypertriglyceridémiou (zvýšené riziko pankreatitídy počas užívania COC)
- Hypertenzia
- Vznik alebo zhoršenie stavov, pri ktorých nie je jednoznačný súvis s užívaním COC: cholestatická žltáčka, tvorba žľočových kameňov, porfýria, systémový *lupus erythematosus*, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, tehotenský herpes, strata sluchu spôsobená otosklerózou
 - Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršiť symptómy dedičného a získaného angioedému
-
- Poškodenie funkcie pečene
- Zmeny v glukózovej tolerancii alebo ovplyvnená periférna rezistencia na inzulín
- Crohnova choroba, ulcerózna kolitída
- Chloazma.

Interakcie

Medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcie môžu byť výsledkom interakcií iných liekov (enzýmových induktorov) s perorálnou antikoncepciou (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Akútna perorálna toxicita etinylestradiolu a dienogestu je veľmi nízka. Preto ak napríklad dieťa užije naraz niekoľko tabliet s obsahom {dienogestu 2 mg a etinylestradiolu 0,03 mg}, symptómy toxicity sú nepravdepodobné. Symptómy, ktoré sa môžu v takomto prípade pravdepodobne vyskytnúť, sú nevoľnosť, vracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Vo všeobecnosti nie je potrebná žiadna špeciálna liečba; v prípade potreby sa má aplikovať podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Pohlavné hormóny a modulátory genitálneho systému; gestagény a estrogény, fixné kombinácie, kód ATC: G03AA16

Všetky hormonálne antikoncepcie majú veľmi nízku mieru zlyhania pokiaľ sa užívajú podľa pokynov. Miera zlyhania môže byť vyššia ak sa neužívajú podľa pokynov (napr. vynechanie tablety).

V klinických skúšaní uskutočnených s Mistrou bol vypočítaný nasledovný Pearl Index:
Neupravený Pearl Index: 0,454 (horný 95 % interval spoľahlivosti: 0,701)
Upravený Pearl Index: 0,182 (horný 95 % interval spoľahlivosti: 0,358).

Mistra je kombinovaná perorálna antikoncepcia s antiandrogénnym účinkom obsahujúca etinylestradiol a gestagén dienogest.

Antikoncepčný účinok Mistry je založený na interakcii niekoľkých faktorov, z ktorých najdôležitejšími sú inhibícia ovulácie a zmeny cervikálneho hlienu.

Výrazný antiandrogénny účinok kombinácie etinylestradiolu a dienogestu je založený, okrem iného, na redukcii hladín androgénov v sére. V multicentrickej štúdií s Mistrou bolo možné preukázať podstatné zlepšenie symptómov ľahkej až stredne závažnej formy akné, ako aj priaznivý vplyv na príznaky seborey.

Dienogest je derivát 19-nortestosterónu, ktorý má *in vitro* 10 až 30-krát nižšiu afinitu na progesterónové receptory v porovnaní s ostatnými syntetickými gestagénmi. *In vivo* údaje u zvierat preukázali silný gestagénový účinok a antiandrogénny účinok. *In vivo* nemá dienogest žiadne významné androgénne, mineralokortikoidné alebo glukokortikoidné účinky.

Dávka samotného dienogestu, ktorá inhibuje ovuláciu bola zistená v hodnote 1 mg/deň.

Užívanie COC s vyššími dávkami (50 µg etinylestradiolu) znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Či sa to týka aj nízкодávkovej COC ostáva zatiaľ nepotvrdené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etinylestradiol

Absorpcia

Etinylestradiol sa po perorálnom podaní absorbuje rýchlo a úplne. Maximálne koncentrácie v sére približne 67 pg/ml sa dosiahnu do 1,5 - 4 hodín. Počas absorpcie a prvého prechodu pečeňou je etinylestradiol z veľkej časti metabolizovaný, čoho výsledkom je priemerná perorálna biologická dostupnosť približne 44 %.

Distribúcia

Etinylestradiol sa vysoko, ale nie špecificky, viaže na sérový albumín (približne 98 %) a indukuje zvýšenie koncentrácií globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) v sére. Etinylestradiol má zdanlivý distribučný objem okolo 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol podlieha presystémovej konjugácii tak v sliznici tenkého čreva, ako aj v pečeni. Etinylestradiol je primárne metabolizovaný aromatickou hydroxyláciou, pri čom vzniká celý rad hydroxylovaných a metylovaných metabolitov. Tieto sa vyskytujú ako voľné metabolity a ako konjugáty s glukuronidmi a sulfátmi. Hodnota klírensu je asi 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminácia

Hladiny etinylestradiolu v sére sa znižujú v dvoch fázach charakterizovaných polčasmi s dĺžkou približne 1 hodina a 10-20 hodín. Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevyučuje. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žlčou v pomere 4:6. Polčas eliminácie metabolitov je asi jeden deň.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu, keď sú hladiny etinylestradiolu v sére približne dvojnásobne vyššie v porovnaní s tými po jednej dávke.

Dienogest

Absorpcia

Dienogest sa po perorálnom podaní absorbuje rýchlo a takmer úplne. Maximálne koncentrácie v sére (51 ng/ml) sa dosiahnu približne 2,5 hodiny po podaní jednej tablety. Absolútna biologická dostupnosť približne 96 % bola preukázaná v kombinácii s etinylestradiolom.

Distribúcia

Dienogest sa viaže na sérový albumín, ale neviaže sa na SHBG, ani na globulín viažuci kortikosteroidy (corticosteroid binding globulin, CBG). Približne 10 % celkovej koncentrácie liečiva v sére je prítomných ako voľný steroid, 90 % sa nešpecificky viaže na albumín. Etinylestradiolom indukované zvýšenie hladiny SHBG neovplyvňuje väzbu dienogestu na proteín v sére. Zdanlivý distribučný objem dienogestu je v rozmedzí 37-45 l.

Biotransformácia

Dienogest je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom hydroxylácie a konjugácie, s tvorbou metabolitov, ktoré sú endokrinologicky prevažne neaktívne. Tieto metabolity sú z plazmy veľmi rýchlo eliminované, takže v ľudskej plazme nie je možné pozorovať žiadne významné množstvo metabolitov okrem nezmeneného dienogestu. Celkový klírens (Cl/F) je 3,6 l/hod po jednorazovom podaní.

Eliminácia

Hladiny dienogestu v sére klesajú s polčasom približne 9 hodín. Len nepatrné množstvo dienogestu sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme. Po perorálnom podaní 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti bol pomer vylučovania obličkami a stolicou 3:2. Približne 86 % podanej dávky sa vylúči do 6 dní, z toho veľká časť, konkrétne 42 %, sa vylúči najmä močom počas prvých 24 hodín.

Rovnovážny stav

Farmakokinetika dienogestu nie je ovplyvňovaná hladinami SHBG. Po dennom podávaní sa hladiny lieku v sére zvýšia približne 1,5-násobne a rovnovážny stav sa dosiahne do 4 dní od podania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie s etinylestradiolom a dienogestom preukázali očakávané estrogénové a gestagénové účinky.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Je však potrebné vziať do úvahy, že pohlavné steroidy môžu podporovať rast určitých hormonálne dependentných tkanív a nádorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hypromelóza, typ 2910
mastenec
polakrilin draselný
stearát horečnatý

Filmový obal

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Mistra 2 mg/0,03 mg filmom obalené tablety sú balené v bielych PVC/PE/PVDC//Al blistroch. Blistre sú vložené do papierovej škatule s písomnou informáciou pre používateľku a s priloženým puzdrom v každej škatuli.

Veľkosti balenia:

21 filmom obalených tabliet
3x21 filmom obalených tabliet
6x21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0353/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júla 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. augusta 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022