⑥ Iné	**✘ ANGELIQ tbl flm (blis.PV/Al) 3x28 ks (84 ks)**	⊙ Možno vydávať

Dispenza?ný protokol 6.D

Interné údaje:	
Dátum ostatnej revízie:	**2019-06-01 12:58:18**
Interné číslo záznamu:	**1665**
Registračné informácie:	
Aplikačná forma:	**obalené tablety**
Registračné číslo produktu:	**56/0069/05-S**
Kód štátnej autority (ŠÚKL):	**42989**
ATC klasifikácia III. stupňa:	**HLG03F - Gestagény a estrogény v kombinácii**
ATC klasifikácia IV. stupňa:	**HLG03FB - Gestagény a estrogény, sekvenčné liečivá**
Stav:	**✘ Neaktívny**
Výdaj:	**★ Viazaný**
V SR od:	**03/2005**
Cena orientačne [€]:	

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č: 2014/03686-ZME

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NÁZOV LIEKU**

Angeliq

1mg/2 mg filmom obalené tablety

2. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje: 1 mg estradiolu (vo forme hemihydrátu estradiolu) a 2 mg drospirenónu

Pomocná látka so známym účinkom: 46 mg laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. **LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta

Stredne červená okrúhla tableta s konvexnými plochami, na jednej strane označená písmenami DL v pravidelnom šesťuholníku.

4. **KLINICKÉ ÚDAJE**

1. **Terapeutické indikácie**

Hormonálna substitučná liečba príznakov nedostatku estrogénu u žien v postmenopauzálnom období viac ako jeden rok po nástupe menopauzy.

Prevencia osteoporózy u žien v postmenopauze s vysokým rizikom zlomenín, ktoré

neznášajú alebo majú kontraindikované iné lieky schválené na prevenciu osteoporózy.

(Pozri aj časť 4.4)

Skúsenosti s liečbou žien starších ako 65 rokov sú obmedzené.

2. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Ženy, ktoré nepodstupujú hormonálnu substitučnú liečbu (HSL), alebo ženy, ktoré prechádzajú z iného nepretržite podávaného kombinovaného lieku, môžu začať s liečbou kedykoľvek. Ženy prechádzajúce z cyklického, sekvenčného kombinovaného režimu hormonálnej substitučnej liečby majú začať liečbu v deň nasledujúci po dokončení predchádzajúceho režimu.

- Dávkovanie

Denne sa užíva jedna tableta. Každý blister je určený na 28-dňovú liečbu.

- Spôsob podávania

Tablety sa prehĺtajú celé, zapijú sa tekutinou nezávisle na príjme potravy. Liečba je nepretržitá, čo znamená, že ďalšie balenie sa začína užívať ihneď, bez prerušenia. Tablety sa majú užívať každý deň v rovnakom čase. Ak sa zabudne užiť tableta, treba ju užiť čo najskôr. Ak uplynulo viac ako 24 hodín, nemusí sa užiť žiadna tableta naviac. Ak sa zabudne užiť viac tabliet, môže sa vyskytnúť vaginálne krvácanie.

Na liečbu postmenopauzálnych príznakov treba užívať najnižšiu účinnú dávku.

Na zahájenie a pokračovanie liečby postmenopauzálnych príznakov treba užívať najnižšiu účinnú dávku počas čo najkratšej doby (pozri aj časť 4.4).

yle="text-decoration: underline;">Dodatočné informácie o osobitných skupinách pacientov

yle="text-decoration: underline;">Pediatrická populácia

Angeliq nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich.

yle="text-decoration: underline;">Geriatrickí pacienti

K dispozícii nie sú žiadne údaje, ktoré by naznačovali potrebu úpravy dávkovania u starších pacientov. Pre ženy vo veku 65 rokov a viac pozri časť 4.4

yle="text-decoration: underline;">Pacienti s poruchou funkcie pečene

Ženy s mierne alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene drospirenón tolerujú dobre (pozri časť 5.2). U žien so závažným ochorením pečene je Angeliq kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

yle="text-decoration: underline;">Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U žien s mierne alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo slabé zvýšenie expozície drospirenónom, ale nepokladá sa za klinicky relevanantné (pozri časť 5.2). U žien so závažným ochorením obličiek je Angeliq kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

3. **Kontraindikácie**

- Neobjasnené genitálne krvácanie
- Diagnostikovaná alebo prekonaná rakovina prsníka alebo podozrenie na rakovinu prsníka
- Diagnostikované estrogén-dependentné zhubné nádory alebo podozrenie na ne (napr. endometriálny karcinóm)
- Neliečená endometriálna hyperplázia
- Prekonaná alebo v súčasnosti existujúca venózna tromboembólia (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia)
- Aktívne alebo nedávno prekonané arteriálne tromboembolické ochorenie (napr. angina pectoris, infarkt myokardu)
- Akútne alebo v minulosti prekonané ochorenie pečene, pokiaľ sa pečeňové testy nevrátili na normálne hodnoty
- Známe trombofilné poruchy (napr. deficit proteínu C, proteínu S a antitrombínu, pozri časť 4.4

- Závažná renálna insuficiencia alebo akútne zlyhanie obličiek
- Porfýria
- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liečba postmenopauzálnych príznakov sa má HSL začať iba pri výskyte príznakov, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú kvalitu života. Vo všetkých prípadoch sa majú aspoň raz ročne starostlivo zhodnotiť riziká a prínosy a HSL má pokračovať iba v prípade, ak prínosy prevažujú nad rizikami.

Dôkazy, týkajúce sa rizika, spojeného s používaním HSL v liečbe predčasnej menopauzy, sú obmedzené. Avšak z dôvodu nízkej úrovne absolútneho rizika u mladších žien, môže byť pre tieto ženy vyváženosť prínosov a rizík priaznivejšia než u starších žien.

yle="text-decoration: underline;">Lekárske vyšetrenie a následné kontroly

Pred začatím alebo obnovením HSL sa má zistiť úplná osobná a rodinná anamnézu. Lekárska prehliadka (vrátane panvy a prsníkov) sa má vykonávať na jej základe a podľa kontraindikácií a upozornení týkajúcich sa používania lieku. Počas liečby sa odporúča vykonávať periodické kontroly s frekvenciou a rozsahom individuálne prispôsobeným pre každú ženu. Ženy majú byť informované, aké zmeny v prsníkoch treba nahlásiť lekárovi alebo sestre. Lekárske vyšetrenia, vrátane vhodných zobrazovacích techník, napr. mamografie, sa majú vykonávať v súlade s aktuálnymi skríningovými postupmi upravenými podľa klinických potrieb jednotlivých pacientok.

yle="text-decoration: underline;">Situácie a stavy, ktoré vyžadujú sledovanie

V prípade výskytu niektorých z nasledujúcich stavov v súčasnosti alebo v minulosti, alebo ak došlo k ich zhoršeniu počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečby, pacientku treba dôsledne sledovať. Má sa brať do úvahy, že tieto stavy sa môžu počas liečby Angeliqom vyskytnúť znova alebo zhoršiť, a to najmä v nasledovných prípadoch:

- Leiomyóm (maternicové fibroidy) alebo endometrióza
- Rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri nižšie)
- Rizikové faktory pre estrogén-dependentné nádory, napr. dedičná predispozícia 1. stupňa pre karcinóm prsníka
- Hypertenzia
- Ochorenia pečene (napr. adenóm pečene)
- Diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho
- Cholelitiáza
- Migréna alebo (závažné) bolesti hlavy
- Systemový lupus erythematosus
- Endometriálna hyperplázia v anamnéze (pozri nižšie)
- Epilepsia
- Astma
- Otoskleróza

yle="text-decoration: underline;">Dôvody na okamžité ukončenie liečby:

Liečbu treba ukončiť v prípade zistenia kontraindikácie a v nasledovných situáciách:

- Žltačka alebo zhoršenie činnosti pečene
-

Signifikantné zvýšenie krvného tlaku

- Nové prepuknutie bolesti hlavy migrenózneho typu
- Tehotenstvo

yle="text-decoration: underline;">Endometriálna hyperplázia a karcinóm

Riziko vzniku endometriálnej hyperplázie a endometriálneho karcinómu sa u žien s intaktnou maternicou zvyšuje pri dlhodobom podávaní samotných estrogénov. Hlásené zvýšenie rizika rakoviny endometria u užívateliek samotného (neoponovaného) estrogénu je v porovnaní s neužívateľkami 2- až 12-krát vyššie, v závislosti od trvania liečby a dávky estrogénu (pozri časť 4.8). Riziko môže zostať zvýšené najmenej 10 rokov po ukončení liečby.

Pridávanie gestagénu cyklicky počas aspoň 12 dní v rámci mesiaca/ 28-dňového cyklu alebo kontinuálna liečba kombináciou estrogén – gestagén u žien, ktorým nebola vykonaná hysterektómia, zamedzuje zvýšenému riziku, spojenému s HSL so samotným estrogénom.

Počas prvých mesiacov liečby môže dochádzať k intermenštruačnému krvácaniu a „špineniu“. V prípade výskytu týchto príznakov po určitom čase počas liečby, alebo v prípade ich pretrvávania po ukončení liečby, treba pátrať po príčine, napríklad pomocou endometriálnej biopsie, aby sa vylúčila možnosť zhubného endometriálneho nádoru.

yle="text-decoration: underline;">Zhubné nádory prsníkov

Súhrn dôkazov poukazuje na zvýšené riziko rakoviny prsníka u žien, užívajúcich pri HSL kombináciu estrogén-gestagén a možno aj pri HSL so samotným estrogénom, a to v závislosti od dĺžky užívania HSL.

Randomizované, palcebom kontrolované klinické skúšanie, - štúdia „Women’s Health Initiative (WHI)“ a epidemiologické štúdie sa zhodujú v náleze zvýšeného rizika karcinómu prsníka u žien, užívajúcich pri HSL kombináciu estrogén-gestagén, ktoré sa prejaví po asi 3 rokoch (pozri časť 4.8). Zvýšené riziko je zrejmé po niekoľkých rokoch užívania, avšak po ukončení liečby sa do niekoľkých rokov (najviac do piatich) vracia na pôvodnú úroveň.

Hormonálna substitučná liečba, najmä estrogén-gestagénová kombinovaná liečba, zvyšuje denzitu mamografických obrazov, čo môže nepriaznivo ovplyvniť rádiologickú

detekciu karcinómu prsníka.

yle="text-decoration: underline;">Venózna tromboembólia

Hormonálna substitučná liečba je spojená s 1,3 až 3-násobným rizikom rozvoja venóznej tromboembólie (VTE), t. j. hlbokej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto prípadov je pravdepodobnejší v prvom roku hormonálnej substitučnej liečby než neskôr (pozri časť 4.8).

Všeobecne uznávané rizikové faktory pre vznik VTE zahŕňajú použitie estrogénov, vyšší vek, veľký operačný výkon, pozitívnu osobnú alebo rodinnú anamnézu obezity (BMI > 30 kg/m2), tehotnosť/obdobie po pôrode, systemový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje zhoda ohľadom možného vplyvu kŕčových žíl pri VTE.

Pacientky so známymi trombofilnými stavmi sú VTE ohrozené viac a hormonálna substitučná liečba môže toto riziko zvyšovať. HSL je preto u týchto pacientok kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Rovnako ako u ostatných pacientov v pooperačnej starostlivosti sa musia zvážiť preventívne opatrenia na zamedzenie VTE po operačnom výkone. V prípade predĺženej imobilizácie po elektívnom operačnom výkone sa odporúča 4 - 6 týždňov pred výkonom dočasné prerušenie HSL. Liečba sa nemá obnoviť, kým žena nebude plne schopná pohybu.

Ženám bez VTE v osobnej anamnéze, ale s výskytom trombózy u prvostupňových príbuzných v mladom veku sa môže navrhnúť skríning po dôkladnom vysvetlení jeho obmedzení (skríningom sa môže zistiť iba časť trombofilných defektov). Ak sa popri výskyte trombózy u členov rodiny zistí trombofilný defekt, alebo je tento defekt „závažný“ (napr. deficit antitrombínu, proteínu S, alebo proteínu C, alebo kombinácia defektov), HSL je kontraindikovaná.

U žien, ktoré už sú na antikoagulačnej liečbe, sa vyžaduje starostlivé zváženie prínosu a rizík použitia hormonálnej substitučnej liečby.

Ak sa po začatí liečby rozvinie VTE, liek sa musí vysadiť. Pacientky treba poučiť, že v prípade spozorovania potenciálnych tromboembolických príznakov (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť na hrudníku, dýchavičnosť) musia ihneď kontaktovať svojho lekára.

yle="text-decoration: underline;">Ochorenie koronárnych artérií (CAD)

Randomizované kontrolované klinické skúšania neposkytli dôkaz o ochrane proti infarktu myokardu u žien s existujúcim CAD alebo bez neho, ktoré užívali kombinovanú HSL s estrogénom a gestagénom alebo HSL so samotným estrogénom.

Relatívne riziko CAD je počas používania kombinovanej HSL s estrogénom a gestagénom nepatrne zvýšené. Pretože absolútne riziko samotného CAD výrazne závisí od veku , navýšený počet prípadov výskytu CAD z dôvodu užívania estrogénu s gestagénom je u zdravých žien tesne pred menopauzou veľmi nízky, ale zvyšuje sa so stúpajúcim vekom.

yle="text-decoration: underline;">Ischemická mozgová mŕtvica

Liečba kombináciou estrogén/gestagén aj liečba samotným estrogénom sú spojené s až 1,5-násobným zvýšením rizika ischemickej mozgovej mŕtvice. Relatívne riziko sa vekom alebo dobou po menopauze nemení. Keďže však riziko samotnej mozgovej mŕtvice výrazne závisí od veku, celkové riziko mozgovej mŕtvice u žien, ktoré užívajú HSL, bude vekom stúpať (pozri časť 4.8).

yle="text-decoration: underline;">Karcinóm vaječníkov

Karcinóm vaječníkov je omnoho zriedkavejší ako karcinóm prsníka. Dlhodobá aplikácia (aspoň 5 až 10 rokov) výhradne estrogénovej hormonálnej substitučnej liečby je spojená s nepatrne zvýšeným rizikom ovariálneho karcinómu (pozri časť 4.8). Niekoľko štúdií vrátane klinického skúšania WHI naznačuje, že dlhodobá aplikácia kombinovanej hormonálnej substitučnej liečby môže predstavovať podobné alebo o niečo nižšie riziko (pozri časť 4.8).

yle="text-decoration: underline;">Ďalšie stavy

Estrogény môžu spôsobovať zadržiavanie tekutín v tele, a preto pacientov s poruchami činnosti srdca alebo obličiek treba pozorne sledovať.

Ženy s už existujúcou hypertriglyceridémiou musia byť počas estrogénovej substitučnej liečby alebo hormonálnej substitučnej liečby pozorne sledované, pretože pri estrogénovej liečbe žien s týmto nálezom boli zistené zriedkavé prípady významného zvýšenia koncentrácie triglyceridov v plazme, čo viedlo k pankreatitíde.

Estrogény zvyšujú hladinu globulínu viažuceho tyroxín (TBG), čo vedie k zvýšeniu hladiny cirkulujúcich celkových hormónov štítnej žľazy, ako sa zistilo na základe meraní hladín jódu viazaného na proteíny (PBI), hladín T4 (stĺpcovou analýzou alebo rádioimunoanalytickým vyšetrením) alebo hladín T3 (rádioimunoanalyticky). Vychytávanie T3 sa znižuje, čo odráža zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a T3 sú nezmenené. V sére môžu byť zvýšené aj hladiny ďalších väzobných proteínov, t. j. globulínu viažuceho kortikoidy (CBG) a globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG), čo vedie k zvýšeniu hladiny cirkulujúcich kortikosteroidov resp. pohlavných steroidných hormónov. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Môže dochádzať i k zvýšeniu hladín iných plazmatických proteínov

(substrát angiotenzín/renín, alfa-I-antitrypsín, ceruloplazmín).

HSL nezlepšuje kognitívne funkcie. Existujú určité dôkazy o zvýšenom riziku možnej demencie u žien, ktorým sa začala kontinuálne podávať kontinuálna kombinovaná HSL alebo HSL so samotným estrogénom po 65. roku veku.

Gestagénová zložka Angeliqu je antagonistom aldosterónu a vykazuje slabú schopnosť šetrenia draslíka. Vo väčšine prípadov sa neočakáva žiadne zvýšenie sérovej hladiny draslíka. V klinickej štúdii sa však u niektorých pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou činnosti obličiek a pri súbežnom užívaní kálium šetriacich liekov (ako sú inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II alebo nesteroidové antiflogistiká) mierne zvýšila počas užívania drospirenónu hladina draslíka v krvi, nie však signifikantne. Preto sa v prvých mesiacoch liečby u pacientok s nedostatočnou činnosťou obličiek a s hladinou draslíka v krvi pred začatím liečby v hornom referenčnom rozsahu, a to najmä počas súbežného užívania kálium šetriacich liekov, odporúča sledovanie hladiny draslíka v sére (pozri aj časť 4.5).

U žien so zvýšeným krvným tlakom sa počas liečby Angeliqom môže vyskytnúť zníženie krvného tlaku zapríčinené pôsobením drospirenónu ako antagonistu aldosterónu (pozri časť 5.1). Angeliq sa nesmie používať na liečbu hypertenzie. Ženy s hypertenziou sa musia liečiť podľa štandardných postupov na liečbu hypertenzie.

Občas sa môže vyskytnúť aj chloazma, najmä u žien s anamnézou chloasma gravidarum. Ženy náchylné k vzniku chloazmy sa musia počas hormonálnej substitučnej liečby vyhýbať slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Každá tableta tohto lieku obsahuje 46 mg laktózy. Toto množstvo musia vziať do úvahy pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózovo-galaktózovej malabsorpcie, ktorí sú na bezlaktózovej diéte.

5. Liekové a iné interakcie

yle="text-decoration: underline;">Účinky iných liekov na Angeliq

Látky, ktoré zvyšujú klírens HSL (účinnosť HSL znížená indukciou enzýmov):

Metabolizmus estrogénov (a gestagénov) sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní látok, o ktorých sa vie, že indukujú enzýmy metabolizujúce liečivá, konkrétne enzýmy cytochrómu P450, ako napríklad antikonvulzíva (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín) a protiinfekčné lieky (napr. rifampicín, rifabutín, nevirapín, efavirenz).

Ritonavir a nelfinavir, aj keď sú známe ako silné inhibítory, pri súbežnom užívaní so steroidnými hormónmi vykazujú naopak aktivačné vlastnosti. Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník (*Hypericum perforatum*) môžu indukovať metabolizmus estrogénov (a gestagénov).

Klinicky môže zvýšený metabolizmus estrogénov a gestagénov spôsobovať zníženie účinku a zmeny profilu maternicového krvácania.

Látky s premenlivým vplyvom na klírens HSL

Mnoho inhibítorov HIV/HCV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, môže v prípade súbežného podávania s HSL zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

*Látky, ktoré znižujú klírens HSL (*yle="text-decoration: underline;">inhibítory enzýmov*)*

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A4 ako azolové antimykotiká (napr.: itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidy (napr.: klaritromycín, erytromycín), diltiazém a grepová šťava môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu estrogénu, gestagénu alebo oboch. V štúdii s opakovaným podaním kombinácie liečiv drospirenón (3mg/kg) a estradiol (1,5mg/kg) súbežné podanie silného enzýmového inhibítora CYP3A4 ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC(0-24h) drospirenónu 2,3 násobne (90%CI: 2,08; 2,54). Pre estradiol neboli pozorované žiadne zmeny, aj keď AUC(0-24h) jeho menej účinného metabolitu estrónu bolo zvýšené 1,.39 násobne (90%CI: 1,27; 1,52).

yle="text-decoration: underline;">Účinky Angeliqu na iné lieky

Drospirenón je schopný v *in vitro* podmienkach slabo až mierne inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Z *in vivo* štúdií zameraných na liekové interakcie u dobrovoľníkov ženského pohlavia užívajúcich omeprazol, simvastatín a midazolam ako značkovací substrát vyplýva, že klinicky relevantná interakcia drospirenónu v dávke 3 mg s metabolizmom ďalších liečiv, sprostredkovaným enzýmom cytochrómom P450, je nepravdepodobná.

Nie je pravdepodobné, že by súbežné užívanie Angeliqu a nesteroidových antoflogistík alebo inhibítorov ACE / antagonistov receptorov angiotenzínu II zvyšovalo hladinu draslíka v sére. Avšak súbežne užívanie týchto všetkých troch typov liečiv dohromady môže vyvolať malé zvýšenie hladiny draslíka v sére, ktoré je výraznejšie u diabetičiek. U žien s hypertenziou liečených Angeliqom a antihypertonikami môže nastať ďalší pokles krvného tlaku (pozri časť 4.4).

6. **Fertilita, gravidita a laktácia**

yle="text-decoration: underline;">Gravidita

Angeliq nie je indikovaný počas gravidity. Ak žena otehotnie počas užívania Angeliqu, liečbu treba okamžite ukončiť. Pre užívanie drospirenónu počas gravidity nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Výsledky väčšiny doteraz vykonaných epidemiologických štúdií týkajúcich sa neúmyselného vystavenia plodu účinkom kombinácie estrogénov s inými gestagénmi nepreukázali teratogénny ani fetotoxický účinok.

yle="text-decoration: underline;">Laktácia

Angeliq nie je indikovaný počas laktácie.

7. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Angeliq nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

8. **Nežiaduce účinky**

Tabuľka nižšie ukazuje nežiaduce reakcie podľa tried orgánových systémov MedDRA (MedDRA SOCs). Frekvencie vychádzajú z údajov z klinických skúšaní. Nežiaduce reakcie sa zaznamenali v 7 štúdiách vo fáze III klinického skúšania (n=2 424 žien) a považuje sa prinajmenšom za možné, že sú kauzálne spojené s Angeliqom (E2 1 mg / DRSP v dávkach 0,5; 1, 2 alebo 3 mg).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesti v prsníkoch (> 10%) a počas niekoľkých prvých mesiacov liečby to bolo krvácanie a špinenie (> 10%). Nepravidelnosti v krvácaní zvyčajne odoznejú v priebehu pokračovania liečby (pozri časť 5.1). Frekvencia krvácania sa s dĺžkou liečby znižuje.

Trieda orgánových systémov	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Zriedkavé (< 1/1 000)**