

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fleree, 13,5 mg intrauteriinne ravivahend

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Intrauteriinne ravivahend sisaldab 13,5 mg levonorgestreeli.

INN. *Levonorgestrelum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Lisateave toimeaine vabanemiskiiruste kohta vt lõik 5.2.

3. RAVIMVORM

Intrauteriinne ravivahend.

Intrauteriinne ravivahend (e emakasisene süsteem, ESS) koosneb poolläbipaistva membraaniga kaetud valkjast või helekollasest ravimisüdamikust, mis asetseb T-kujulise süsteemi vertikaalsel osal. Vertikaalne osa sisaldab lisaks veel horisontaalsete haarade lähedal paiknevat hõberõngast. Valge T-kujulise süsteemi vertikaalse osa ühes otsas on silmus ja teises otsas kaks horisontaalset haara. Silmuse külge on kinnitatud pruuni värvi eemaldusniidid. ESS-i vertikaalne osa on asetatud inserteri tipus olevasse paigaldustorusse. ESS ja inserter on ilma nähtavate lisanditeta.

Fleree mõõtmed: 28 x 30 x 1,55 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine kuni 3 aastat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fleree paigaldatakse emakaõõnde ja selle toime kestab kuni kolm aastat.

Paigaldamine ja eemaldamine/asendamine

Fleree'd soovitatakse paigaldada ainult arstidel/tervishoiutöötajatel, kellel on ESS-i paigaldamise kogemus ja/või kes on saanud väljaõppe Fleree paigaldamiseks.

Fleree tuleb emakaõõnde paigaldada seitsme päeva jooksul alates menstruatsiooni algusest. Fleree'd võib vahetada uue vahendi vastu igal menstruaaltsükli päeval. Pärast esimese trimestri aborti võib Fleree paigaldada kohe.

Sünnituse järgselt võib ESS-i paigaldada alles siis, kui emakas on taastanud oma algse suuruse, kuid mitte varem kui kuus nädalat pärast sünnitust. Kui involutsioon viibib olulisel määral, kaaluda sünnitusest 12 nädala möödumise ootamist.

Juhul kui paigaldamine on raske ja/või patsiendil esineb paigaldamise ajal või selle järgselt tõsiseid valusid või veritsust, tuleb arvestada perforatsiooni võimalusega ja teha vajalikud toimingud, nt füüsiline läbivaatus ja ultraheliuuring. Ainult füüsilise läbivaatuse teostamine ei pruugi olla piisav, välistamaks vahendi osalist väljalangust, kuna see võib olla juhtunud ka siis, kui niidid on veel nähtavad.

Fleree'd eristavad teistest ESS-idest ultraheliuuringul nähtav hõberõngas ja pruuni värvi eemaldusniidid. Fleree T-kujuline osa sisaldab baariumsulfaati, mis muudab vahendi röntgenuuringul nähtavaks.

Fleree eemaldatakse tangidega õrnalt niitidest tõmmates. Kui niidid ei ole nähtaval ja ultraheliuuringul on näha, et vahend on emakaõõnes, võib selle eemaldada kitsaste tangidega. Selleks võib osutada vajalikuks emakakaelakanali laiendamine või kirurgiline sekkumine.

Vahend tuleb eemaldada hiljemalt kolmanda aasta lõpus. Kui naine soovib sama meetodi kasutamist jätkata, saab uue vahendi paigaldada kohe pärast algse vahendi eemaldamist.

Kui ei soovita rasestuda, tuleb vahend eemaldada 7 päeva jooksul alates menstruatsiooni algusest, eeldusel et naisel on regulaarne menstruatsiooni tsükkel. Kui vahend eemaldatakse tsükli muul ajal või kui naisel ei esine regulaarseid menstruatsioone ja ta on olnud eelneva nädala jooksul vahekorras, siis võib ta rasestuda. Pideva kontratseptiivse toime tagamiseks tuleb kohe paigaldada uus vahend või alustada mõne teise rasestumisvastase meetodi kasutamist.

Pärast Fleree eemaldamist tuleb kontrollida süsteemi terviklikkust.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastastel naistel ei ole Fleree kasutamist uuritud. Puudub näidustus Fleree kasutamiseks postmenopausis naistel.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega naistel ei ole Fleree kasutamist uuritud. Fleree on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega või maksakasvajaga naistel (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni kahjustusega naistel ei ole Fleree kasutamist uuritud.

Lapsed

Puudub näidustus selle vahendi kasutamiseks enne menarhet. Ohutus- ja efektiivsusalsed andmed neidude kohta on toodud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Vahendi peab paigaldama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi võtteid.

Fleree asub inserteris, mis on pakendatud steriilsesse pakendisse, mida ei tohi avada enne paigaldamisprotseduuri alustamist. Mitte re-steriliseerida. Fleree on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Mitte kasutada, kui blisterpakend on kahjustatud või avatud. Mitte paigaldada pärast kõlblikkusaja lõppu, mis on märgitud karbil ja blisteril pärast märget „EXP“.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

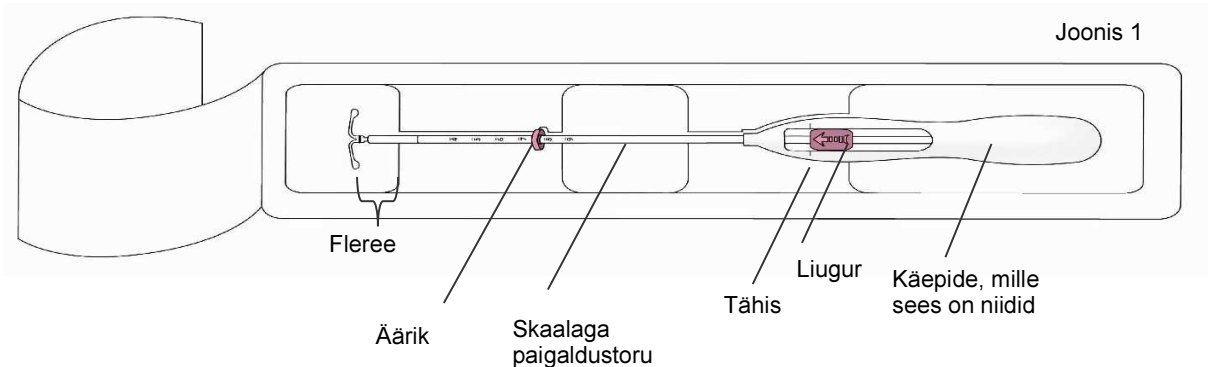
Fleree väliskarbis sisaldub ka patsiendikaart, mis tuleb pärast paigaldamist täita ja anda patsiendile.

Ettevalmistused paigaldamiseks

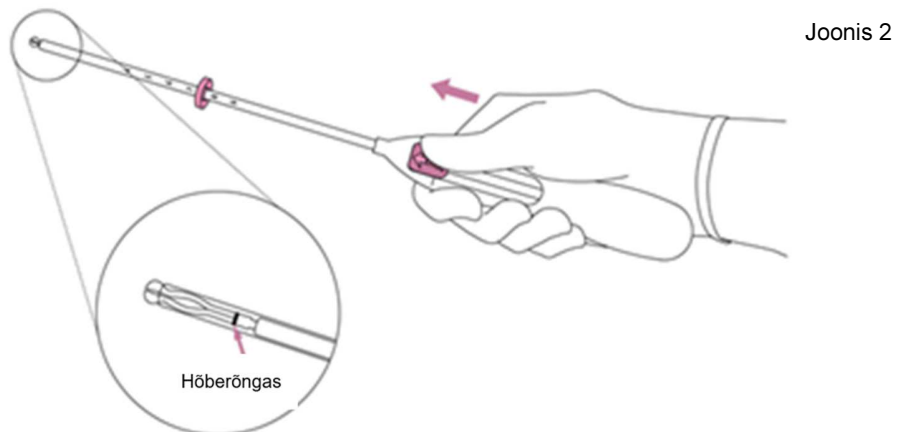
- Teostage patsiendi läbivaatus, et teha kindlaks emaka suurus ja asend ning tuvastada ägedad suguelundite infektsioonid või muud Fleree paigaldamise vastunäidustused. Kui tekib vähimigi raseduse kahtlus, tuleb teha rasedustest.
- Sisestage tupepeegel, visualiseerige emakakael ja seejärel puhastage emakakael ja tupp põhjalikult sobiva antiseptilise lahusega.
- Vajadusel kasutage assistendi abi.
- Emaka stabiliseerimiseks kinnitage emakakaela eesmisele huulele kuultangid või mõned muud tangid. Tahapoole pööratud emaka korral võib olla sobivam kinnitada tangid emakakaela tagumisele huulele. Tangidest võib ettevaatlikult tõmmata, et emakakaelakanalit sirgemaks venitada. Kogu paigaldamisprotseduuri ajaks tuleb jätta tangid paigale ja säilitada õrna tõmmet emakakaelast.
- Viige emakasond läbi emakakaelakanali kuni emakapõhjani, et mõõta emakaõõne sügavust ja määrata emaka suund ning välistada mis tahes emakasiseste kõrvalekallete esinemine (nt vahesein, submukoossed fibroidid) või eelnevalt paigaldatud, kuid eemaldamata emakasisese kontratseptiivi olemasolu. Takistuse ilmnelisel kaaluge kanali laiendamist. Kui emakakaela tuleb laiendada, kaaluge valuvaigistite ja/või paratservikaalse blokaadi kasutamist.

Paigaldamine

1. Kõigepealt avage täielikult steriilne pakend (joonis 1). Seejärel kasutage aseptilisi võtteid ja steriilseid kindaid.

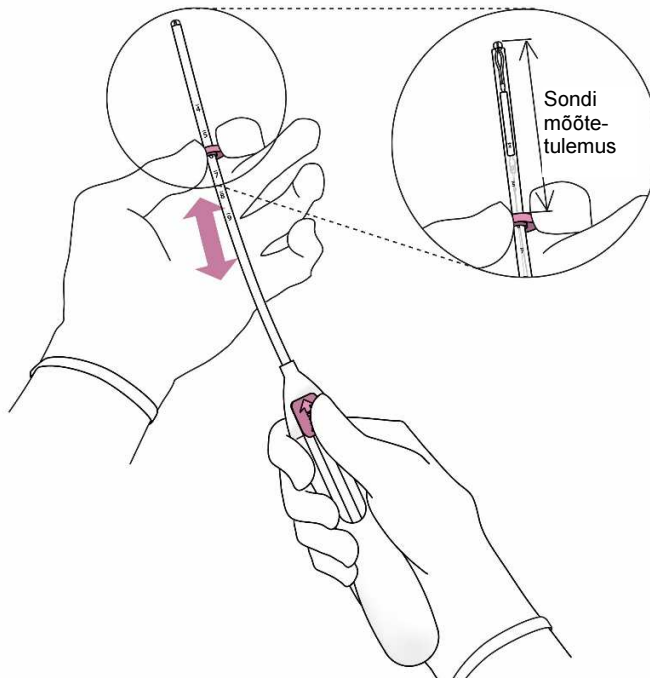


2. Selleks, et tõmmata Fleree paigaldustorusse, lükake liugurit **edasi** noolega näidatud suunas kõige kaugemasse asendisse (joonis 2).



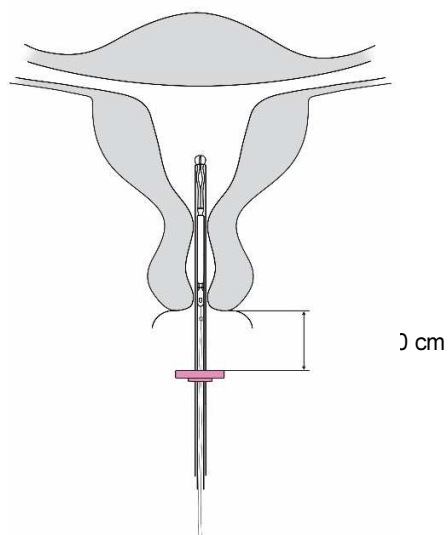
OLULINE! Ärge tõmmake liugurit allapoole, sest see võib Fleree enneaegselt vabastada. Pärast vabastamist ei saa Fleree'd uuesti paigaldustorusse tõmmata.

3. Hoides liugurit kõige kaugemas asendis seadke ääriku **ülemine** serv skaalal kohta, mis vastab sondiga mõõdetud emaka sügavusele (joonis 3).



Joonis 3

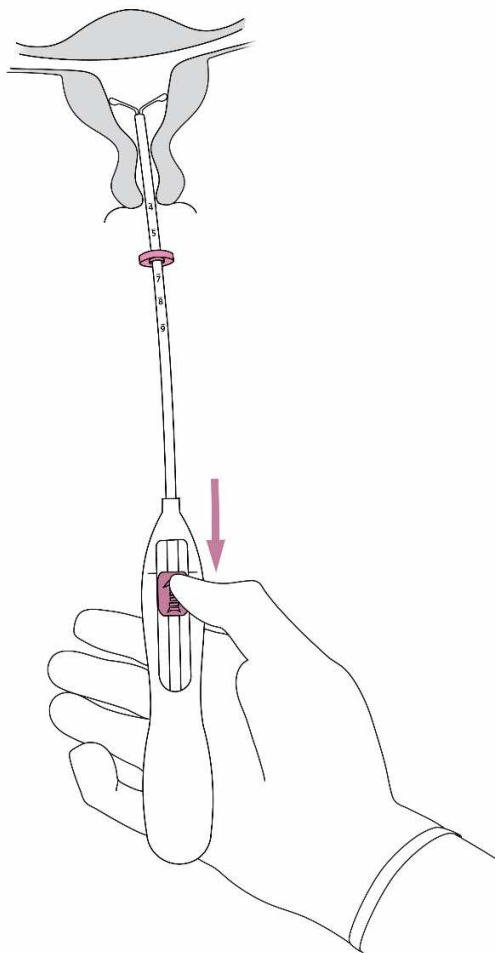
4. Hoides liugurit **kõige kaugemas** asendis, viige paigaldustoru läbi emakakaelakanali emakasse, kuni äärik on emakakaelast ligikaudu 1,5...2,0 cm kaugusel (joonis 4).



Joonis 4

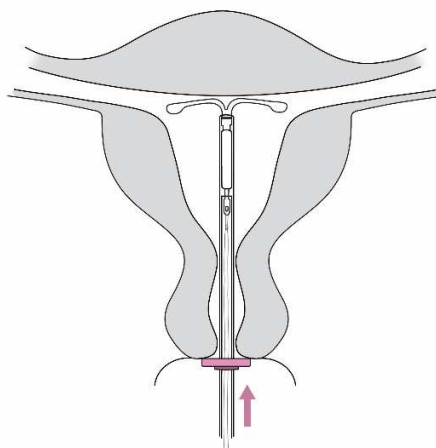
OLULINE! Ärge suruge inserterit jõuga. Vajadusel laiendage emakakaelakanalit.

5. Hoides inserterit paigal avage Fleree horisontaalsed haarad, **tõmmates liugurit tagasi kuni tähiseni** (joonis 5). Oodake 5...10 sekundit, et horisontaalsed haarad saaks täielikult avaneda.



Joonis 5

6. Lükake paigaldustoru õrnalt emakapõhja poole, **kuni äärik puudutab emakakaela**. Fleree on nüüd fundaalses asendis (joonis 6).

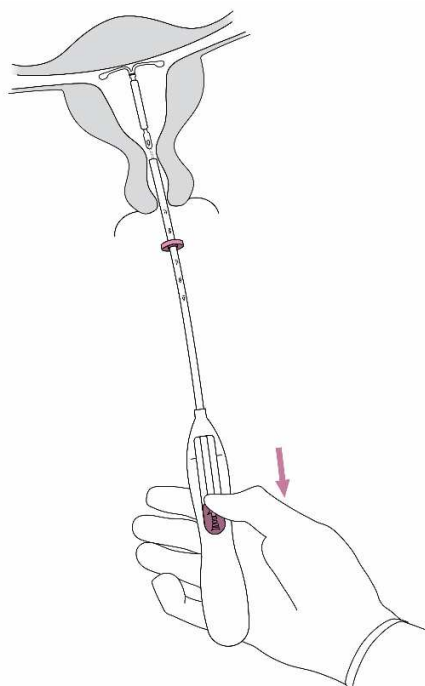


Joonis 6

7. Hoides paigaldustoru kindlalt kohal, vabastage Fleree, tõmmates **liugurit lõpuni alla** (joonis 7).

Hoides liugurit all eemaldage paigaldustoru emakast seda õrnalt välja tõmmates.

Lõigake niidid lühemaks, nii et emakakaelast väljapoole jääks nende pikkuseks ligikaudu 2...3 cm.



Joonis 7

OLULINE! Kui te kahtlustate, et vahend ei ole õiges asendis, siis kontrollige selle asetust (nt ultraheliuuringuga). Kui vahend ei ole emakaõõnes õiges asendis, siis eemaldage see. Eemaldatud vahendit ei tohi uuesti paigaldada.

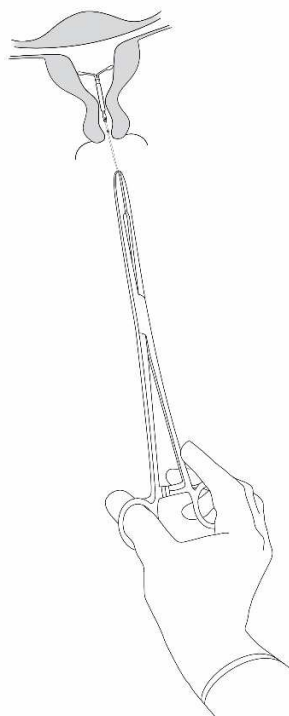
Eemaldamine/asendamine

Teavet vahendi eemaldamise/asendamise kohta vt lõik 4.2 *Paigaldamine ja eemaldamine/asendamine*

Fleree'd saab eemaldada, tõmmates tangidega eemaldusniitidest (joonis 8).

Te võite uue Fleree paigaldada kohe pärast eelmise eemaldamist.

Pärast Fleree eemaldamist tuleb kontrollida süsteemi terviklikkust.



Joonis 8

4.3 Vastunäidustused

- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Äge või krooniline väikevaagna elundite põletik või seisundid, millega kaasneb väikevaagna organite suurem infektsiooni oht.
- Äge emakakaelapõletik või tupepõletik.
- Sünnitusjärgne endometriit või abordijärgne infektsioon viimase kolme kuu jooksul.
- Emakakaela intraepiteliaalne neoplaasia kuni väljaravimiseni.
- Emaka või emakakaela pahaloomuline kasvaja.
- Progestageen-tundlikud kasvajad, nt rinnanäärmevähk.
- Ebaselge etioloogiaga verejooks emakast.
- Kaasasündinud või omandatud emaka anomaalia, sh fibroidid, mis võivad häirida intrauteriitse ravivahendi paigaldamist ja/või püsimist (st kui need moonutavad emakaõõnt).
- Äge maksahaigus või maksakasvaja.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Alljärgnevate seisundite esinemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb Fleree'd kasutada ettevaatusega pärast spetsialistiga konsulteerimist. Kaaluda võib ka juba paigaldatud Fleree eemaldamist:

- migreen, fokaalne migreen koos asümmeetrilise nägemiskaoga või muud sümptomid, mis osutavad mööduvale ajuisheemiale;
- erakordselt tugev peavalu;
- ikterus;
- oluline vererõhu tõus;
- raske arteriaalne haigus, nt insult või müokardiinfarkt.

Levonorgestreeli väike annus võib mõjutada glükoositaluvust, mistõttu tuleb Fleree'd kasutataval diabeetikutel jälgida vere glükoosisisaldust. Üldjuhul ei tule siiski levonorgestreeli vabastavat ESS-i kasutataval diabeetikutel raviskeemi muuta.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne paigaldamist tuleb naist teavitada Fleree'ga seotud kasuteguritest ja ohtudest (sh perforatsiooni nähtudest ja sümptomitest) ning emakavälise raseduse tekkeriskist, vt allpool. Vajalik on teostada füüsiline läbivaatus, sh väikevaagna ja rinnanäärmete läbivaatus. Arsti hinnangu alusel võib vajadusel teostada ka Pap-testi. Raseduse ning sugulisel teel levivate haiguste esinemine tuleb välistada ning suguelundite infektsioonid peab enne vahendi paigaldamist välja ravima. Kindlaks tuleb määrata emaka asend ja emakaõõne suurus. Fleree õige asetamine emakapõhja on oluline, et tagada vahendi maksimaalne efektiivsus ja vähendada selle väljalangemise ohtu. Hoolikalt tuleb järgida paigaldamisjuhiseid.

Erilist rõhku tuleb pöörata korrektse paigaldamisvõtte omandamisele.

Paigaldamisel ja eemaldamisel võib esineda valu ja veritsust. Protseduur võib vallandada vasovagaalse reaktsiooni (nt minestus või krampid epilepsiat põdevatel patsientidel).

Naine tuleb uuesti läbi vaadata 4 kuni 6 nädala möödumisel paigaldamisest, et kontrollida niite ja veenduda vahendi õiges asendis. Seejärel on soovitatav teha järelkontrolli üks kord aastas või sagedamini, kui selleks on kliiniline näidustus.

Fleree ei ole ette nähtud kasutamiseks suguühtejärgse rasestumisvastase vahendina.

Fleree kasutamist vererohkete menstruatsioonide raviks või endomeetriumi hüperplaasia vältimiseks östrogeenasendusravi ajal ei ole uuritud. Seetõttu ei soovitata vahendit nende seisundite puhul kasutada.

Emakaväline rasedus

Kliinilistes uuringutes oli emakavälise raseduse üldine esinemissagedus Fleree kasutamisel ligikaudu 0,11 juhtu 100 naiseaasta kohta. Ligi pooled Fleree kasutamise ajal tekkivatest rasedustest on tõenäoliselt emakavälised.

Naisi, kes kaaluvad Fleree kasutamist, tuleb teavitada emakavälise raseduse sümptomitest ja ohtudest. Kui naine rasestub Fleree kasutamise ajal, tuleb arvestada ja hinnata emakavälise raseduse võimalust.

Emakavälise raseduse oht on suurem naistel, kellel on eelnevalt olnud emakaväline rasedus, munajuhade operatsioon või väikevaagna elundite infektsioon. Emakavälise raseduse võimalusega tuleb arvestada alakõhu valu esinemisel, eriti siis, kui sellega kaasneb menstruatsiooni ärajäämine või kui veritsemine tekib amenorröaga naisel.

Kuna emakaväline rasedus võib mõjutada tulevikus naise viljakust, tuleb hoolikalt hinnata Fleree kasutamise kasu ja riske, seda eriti sünnitamata naistel.

Kasutamine sünnitamata naistel: kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei ole Fleree esmavaliku rasestumisvastane vahend sünnitamata naistele.

Toimed menstruatsioonitsüklile

Enamikul Fleree kasutajatest tekivad ootuspäraselt muutused menstruatsiooniaegses veritsuses. Neid muutusi põhjustab levonorgestreeli otsene toime endomeetriumi ja need ei pruugi olla seotud munasarjade talitlusega.

Ebaregulaarsed veritsused ja määrimine on esimestel kasutuskuudel tavalised. Seejärel põhjustab endomeetriumi tugev pärssimine menstruaalveritsuse kestuse ja mahu vähenemist. Vähenenud verevool areneb sageli edasi oligomenorröaks või amenorröaks.

Kliinilistes uuringutes kujunesid harv veritsemine ja/või amenorröa välja naistel järk-järgult. Kolmanda aasta lõpuks esines harva veritsemist ligikaudu 22,3% ja/või amenorröad 11,6% kasutajatest. Kui menstruatsioon ei alga kuue nädala möödumisel eelmisest menstruatsioonist, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Amenorröaga naistel ei ole vaja teha korduvaid rasedusteste, välja arvatud juhtudel, kui esineb ka teisi rasedusele viitavaid sümptomeid.

Kui veritsemine muutub ajaga tugevamaks ja/või ebaregulaarsemaks, tuleb kasutada asjakohaseid diagnostilisi meetmeid, sest ebaregulaarsed veritsused võivad olla endomeetriumi polüüpide, hüperplaasia või kasvaja sümptomiks ning rohke vereeritus võib osutada ESS-i väljalangemisele.

Väikevaagna elundite infektsioon

Kuigi Fleree ja inserter on steriilsed, võivad need paigaldamisel aset leidva bakteriaalse saastumise tõttu muutuda mikroobikandjaks ülemises genitaaltraktis. Väikevaagna elundite infektsioonist on teatatud mis tahes ESS-i või emakasisese vahendi (ESV) kasutamisel. Kliinilistes uuringutes ilmnes väikevaagna elundite infektsiooni (*pelvic inflammatory disease* – PID) sagedamini Fleree kasutamise alguses. See on kooskõlas vaske sisaldavate ESV-de kohta avaldatud andmetega, mille alusel ilmneb PID-i kõige sagedamini esimesel 3 nädalal pärast vahendi paigaldamist, seejärel esinemissagedus väheneb.

Enne Fleree kasutamise otsust tuleb patsiente põhjalikult hinnata väikevaagna elundite infektsiooniga seostuvate riskitegurite suhtes (nt mitu seksuaalpartnerit, sugulisel teel levivad infektsioonid, eelnevalt

esinenud PID). Väikevaagna infektsioonidel nagu PID-il, võivad olla tõsised tagajärjed ja need võivad kahjustada fertiilsust ning suurendada ektoopilise raseduse tekkeriski.

Sarnaselt teiste günekoloogiliste või kirurgiliste protseduuridega, võib ka ESV paigaldamise järgselt esineda raskeid infektsioone või sepsist (sh A-grupi streptokokkide poolt põhjustatud sepsis), kuigi see on väga haruldane.

Juhul kui naisel esineb korduv endometriit või väikevaagna elundite põletik või kui äge infektsioon on raskekujuline või ei allu ravile, tuleb Fleree eemaldada.

Väikseimadki viited infektsiooni olemasolule nõuavad kohest bakterioloogilist uuringut, soovitatav on patsiendi edasine jälgimine.

Väljalangus

Fleree kliinilistes uuringutes oli vahendi väljalanguse esinemissagedus madal (< 4% paigaldatud vahenditest) ja samas vahemikus, nagu on teatatud teiste ESV-de ja ESS-ide kohta. Fleree osalise või täieliku väljalanguse sümptomid võivad olla veritsemine või valu. Siiski võib vahend emakaõõnest välja tulla ka nii, et naine seda ei märka, mistõttu kontratseptiivne kaitse kaob. Kuna Fleree vähendab menstruaalvere hulka, võib menstruaaltsükli aegse veritsuse suurenemine osutada vahendi väljalangusele.

Vahendi väljalanguse risk on suurenenud:

- naistel, kellel on varem esinenud vererohkeid menstruaaltsükke;
- naistel, kellel on vahendi paigaldamise ajal normist suurem kehamassiindeks (KMI), väljalanguse risk suureneb koos KMI suurenemisega.

Naisi tuleb informeerida vahendi väljalanguse võimalikest sümptomitest. Samuti tuleb selgitada, kuidas kontrollida Fleree niite ja soovitada pöörduda arsti poole, kui niite ei ole tunda. Fleree asukoha kindlakstegemiseni tuleb rasestumise vältimiseks kasutada barjäärimeetodit (nt kondoom).

Vahendi osaline väljalangus võib vähendada Fleree efektiivsust.

Osaliselt välja tulnud Fleree tuleb eemaldada. Uue vahendi võib paigaldada eemaldamise ajal, tingimusel, et on välistatud rasedus.

Perforatsioon

Emakasisene kontratseptiiv võib perforeerida või läbida emakakeha või emakakaela. Kõige sagedamini juhtub seda vahendi paigaldamise ajal, kuid perforatsioon võib ilmneda ka alles mõne aja möödudes. See võib vähendada Fleree efektiivsust. Juhul kui paigaldamine on raske ja/või patsiendil esineb paigaldamise ajal või selle järgselt tõsiseid valusid või veritsust, tuleb perforatsiooni välistamiseks teha kohe vajalikud toimingud, nt füüsiline läbivaatus ja ultraheliuuring. Sellisel juhul tuleb ravivahend (vajadusel operatsiooni teel) eemaldada.

ESV kasutajatel (N=61 448 naist) läbi viidud suuremahulises prospektiivses võrdlevas mittesekkuvas kohortuuringus oli üheaastase jälgimisperioodi ajal perforatsiooni esinemissagedus kogu uuringus osalenud patsientide seas 1,3 juhtu (95% CI 1,1...1,6) 1000 ESV paigaldamise kohta. Levonorgestreeli sisaldava ESS-i kasutamisel oli perforatsiooni esinemissagedus 1,4 juhtu (95% CI 1,1...1,8) 1000 paigaldamise kohta ja vaske sisaldava ESV korral 1,1 juhtu (95% CI 0,7...1,6) 1000 paigaldamise kohta.

Uuringu andmetel suurenes perforatsioonirisk nii imetamise ajal kui ka paigaldamisel kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust (vt tabel 1). Mõlemad riskifaktorid ei sõltunud paigaldatava ESV tüübist.

Tabel 1. Perforatsiooni esinemissagedus 1000 paigaldamise kohta kõigi uuringus osalenute seas üheaastase jälgimisperioodi ajal, stratifitseeritud imetamise ja sünnitusjärgse aja suhtes (sünnitanud naised).

	Imetamine paigaldamise ajal	Paigaldamise ajal ei imetatud
Paigaldamine kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust	5,6 (95% CI 3,9...7,9; N=6047 paigaldamist)	1,7 (95% CI 0,8...3,1; N=5927 paigaldamist)
Paigaldamine enam kui 36 nädalat pärast sünnitust	1,6 (95% CI 0,0...9,1; N=608 paigaldamist)	0,7 (95% CI 0,5...1,1; N=41 910 paigaldamist)

Uuringu ühe alamrühma jälgimisperioodi pikendati 5 aastani (N=39 009 teist levonorgestreeli sisaldavat ESS-i või vaske sisaldavat ESV kasutanud naist, neist 73% kohta on olemas 5-aastase jälgimisperioodi andmed). Selles rühmas oli perforatsiooni esinemissagedus 5-aastase perioodi jooksul 2,0 juhtu 1000 paigaldamise kohta (95% CI 1,6...2,5). Ka neil uuringu alamrühma kuulunud naistel, keda jälgiti 5 aastat, suurenes perforatsioonirisk, kui vahend oli paigaldatud imetamise ajal või kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust.

Perforatsioonirisk võib suureneka emaka retroversiooni korral.

Pärast paigaldamist toimuv järelkontroll tuleb teostada vastavalt lõigus „Meditisiiniline läbivaatus/konsultatsioon“ toodud juhiste, mida võib perforatsiooni riskifaktoritega naiste puhul vastavalt kliinilisele näidustusele kohandada.

Eemaldusniitide kadumine

Kui eemaldusniite ei ole järelkontrolli ajal emakakaelas näha, tuleb välistada vahendi märkamata jäänud väljalangus ja rasedus. Eemaldusniidid võivad olla tõmbunud üles emakasse või emakakaelakanalisse ning ilmuda uuesti nähtavale järgmise menstruatsiooni ajal. Kui rasedus on välistatud, leitakse eemaldusniidid sobivat instrumenti kasutades emakakaelakanalist tavaliselt üles. Kui niite ei leita, tuleks arvestada vahendi võimaliku väljalanguse või perforatsiooniga. Ravivahendi asukoha määramiseks võib kasutada ultraheliuuringut. Kui ultraheliuuring ei ole kättesaadav või ei anna tulemusi, võib Fleree leidmiseks kasutada röntgenuuringut.

Munasarjatsüstid/suurenenud munasarjafolliikulid

Kuna Fleree kontratseptiivne toime on emakas põhiliselt paikne, ei esine fertiilses eas naistel tavaliselt muutusi ovulatoorses funktsioonis, sh regulaarses folliikuli arenemises, ootsüüdi vabanemises ja folliikuli atreesias. Mõnikord folliikuli atreesia peetub ja folliikuli kasv võib jätkuda. Neid suurenenud folliikuleid ei ole kliiniliselt võimalik munasarjatsüstidest eristada ja kliinilistes uuringutes on neist teatatud kui ravimi kõrvaltoimetest ligikaudu 13,2% naistest, kes kasutavad Fleree'd, sh on teatatud munasarjatsüstist, hemorraagilisest munasarjatsüstist ja rebenenud munasarjatsüstist. Suurem osa nendest tsüstidest on asümptomaatilised, kuigi vahel võib nendega kaasneka vaagnavalu või düspareunia.

Enamikul juhtudel kaovad suurenenud folliikulid spontaanselt kahe kuni kolme kuu möödumisel. Kui suurenenud folliikul ei kao spontaanselt, võib osutada vajalikuks ultraheliuuring ja muude diagnostiliste meetmete/ravimeetmete kasutamine. Harvadel juhtudel võib olla vajalik kirurgiline sekkumine.

Psühhiaatrilised häired

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Teiste ravimite mõju Fleree toimele

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad maksa mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusel võib suguhormoonide kliirens suurenedada või väheneda.

Levonorgestreeli kliirensit suurendavad ained, nt:

Fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin, võimalik, et ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin ning tooted, mis sisaldavad ravimtaime harilik naistepuna. Nende ravimite mõju Fleree kontratseptiivsele efektiivsusele ei ole teada, kuid paiksest toimemehhanismist lähtuvalt ei ole see arvatavasti kuigi oluline.

Ained, millel on erinevad toimed levonorgestreeli kliirensile

Suguhormoonidega koosmanustamisel võivad mitmed HIV/HCV-proteaasi inhibiitorid ja mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid suurendada või vähendada progestiini plasmakontsentratsiooni.

Levonorgestreeli kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid), nt:

CYP3A4 tugevad ja mõõdukad inhibiitorid, nagu asooli tüüpi seenevastased ained (nt flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool), verapamiil, makroliidid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin), diltiaseem ja greibimahl võivad suurendada progestiini plasmakontsentratsiooni.

Magnetresonantstomograafia (MRT)

Mittekliinilised uuringud on näidanud, et patsienti saab pärast Fleree paigaldamist ohutult skaneerida järgmistes tingimustes: staatiline magnetväli 3 Teslat või nõrgem, maksimaalne magnetvälja ruumiline gradient 720 Gauss/cm või väiksem. Nendes tingimustes oli 15-minutilisel skaneerimisel tekkinud maksimaalne temperatuuri tõus Fleree paigalduskohas 1,8 °C. Kujutisehõivel võib tekkida väike artefakt, kui uuritav ala on täpselt sama, kus paikneb Fleree või on sellele alale suhteliselt lähedal.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Levonorgestreeli vabastava intrauteriinse ravivahendi kasutamine ei mõjuta tulevase fertiilsuse kulgu. Intrauteriinse ravivahendi eemaldamisel naise normaalne fertiilsus taastub (vt lõik 5.1).

Rasedus

Raseduse või selle kahtluse korral on Fleree kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kui naine rasestub Fleree kasutamise ajal, tuleb vahend esimesel võimalusel eemaldada, sest iga emakasisese kontratseptiivi jätmise *in situ* võib suurendada iseenesliku aborti ja enneaegse sünnituse ohtu. Ka Fleree eemaldamine või emaka sondeerimine võib põhjustada spontaanset aborti. Ektoopiline rasedus tuleb välistada.

Kui naine soovib rasedust säilitada ja vahendi eemaldamine ei ole võimalik, tuleb naist teavitada riskidest ja enneaegse sünnituse võimalikest tagajärgedest imikule. Sellise raseduse kulgu tuleb hoolikalt jälgida. Naisele tuleb öelda, et ta peab teavitama kõigist sümptomitest, mis viitavad raseduse komplikatsioonidele, nagu nt spastilised valud alakõhus koos palavikuga.

Kuna levonorgestreel vabaneb emakaõõnde, ei saa naissoost loodetel välistada suurenenud riski virilisatsiooninähtude tekkeks. Kui levonorgestreeli sisaldav ESS jäi raseduse ajaks emakasse ja loode oli seetõttu lokaalses kokkupuutes levonorgestreeliga, esines naissoost loodetel üksikjuhtudel välise suguelundite maskulinisatsiooni.

Imetamine

Tõenäoliselt ei põhjusta mis tahes ainult progestageeni sisaldava meetodi kasutamine kuus nädalat pärast sünnitust kahjulikku mõju imiku kasvule ega arengule. Levonorgestreeli vabastava intrauteriinne ravivahendi kasutamine ei mõjuta rinnapiima kogust ega kvaliteeti. Imetavatel emadel imendub rinnapiima väike kogus progestageeni (ligikaudu 0,1% levonorgestreeli annusest).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fleree ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Pärast Fleree paigaldamist muutub suuremal osal naistest veritsuste iseloom. Aja jooksul suureneb amenorröa ja harvaesineva veritsuse esinemissagedus ning väheneb pikema kestusega, ebaregulaarsete ja sagedaste veritsuste esinemissagedus. Kliinilistes uuringutes täheldati järgmiseid menstruaalveritsuse mustreid.

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes Fleree kasutamisel teatatud veritsusmustrid

Fleree	Esimesed 90 päeva	Järgmised 90 päeva	1. aasta lõpp	3. aasta lõpp
Amenorröa	< 1%	3%	6%	12%
Harvad veritsused	8%	19%	20%	22%
Sagedased veritsused	31%	12%	8%	4%
Ebaregulaarsed veritsused*	39%	25%	18%	15%
Pika kestusega veritsused*	55%	14%	6%	2%

*Ebaregulaarse ja pika kestusega veritsusega uuritavad võivad kuuluda ka ühte teistest kategooriatest (v.a amenorröa).

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on kokkuvõtte Fleree kasutamise ajal teatatud kõrvaltoimete esinemissagedustest. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$),
sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),
aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),
harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),
väga harv ($< 1/10\ 000$).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired		Rusutud meeleolu/ depressioon, libiido langus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen	
Vaskulaarsed häired			Pearinglus
Seedetrakti häired	Kõhuvalu/vaagna valu	Iiveldus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne/seborröa	Alopeetsia	Hirsutism
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Muutused veritsuses, sh suurenenud ja vähenenud menstruaalverejooksud,	Ülemiste suguteede infektsioon, düsmenorröa,	Emaka perforatsioon**

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
	määrimine, harv veritsemine ja amenorröa, munasarjatsüst*, vulvovaginiit	valu/ebamugavustunne rindades, ravivahendi väljalangus (täielik ja osaline), voolus suguteedest	
Uuringud		Kehakaalu suurenemine	

* Kliinilistes uuringutes tuli munasarjatsüstidest teatada kui kõrvaltoimetest juhul, kui need olid tavalud, mittefunktsionaalsed tsüstid ja/või ultraheliuuringul diameetriga > 3 cm.

** Esinemissagedus põhineb vaske sisaldava ESV või teise levonorgestreeli sisaldava ESS-i kasutajatel läbi viidud suuremahulise prospektiivse võrdleva mittesekkuva kohortuuringu andmetel, mis näitas, et sõltumatuteks perforatsiooni riskifaktoriteks on paigaldamine imetamise perioodil ja kuni 36 nädala jooksul pärast sünnitust (vt lõik 4.4 alalõik „Perforatsioon“). Fleree'ga läbi viidud kliinilistes uuringutes, mis ei hõlmanud imetavaid naisi, oli perforatsiooni esinemissagedus „harv“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Levonorgestreeli vabastava ESS-i kasutamisel on teatatud ülitundlikkuse juhtudest, sh nahalööbe, urtikaaria ja angioödeemi esinemisest.

Kui naine rasestub Fleree kasutamise ajal, suureneb suhteline tõenäosus, et rasedus on emakaväline (vt lõik 4.4).

Suguhühte ajal võib partner tunda eemaldusniite.

Seoses Fleree paigaldamise või eemaldamisega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: protseduuril esinev valu, protseduuril esinev veritsus, paigaldamisega seotud vasovagaalne reaktsioon koos pearingluse või minestusega. Epileptilistel patsientidel võib protseduur esile kutsuda krambihoo.

ESV paigaldamise järgselt on esinenud sepsist (sh A-grupi streptokokkide poolt põhjustatud sepsis) (vt lõik 4.4 alalõik „Väikevaagna elundite infektsioon“).

Lapsed

Fleree ohutusprofiil neidudel oli teostatud uuringu (osales 304 neidu) andmetel sarnane täiskasvanute omaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ei ole asjakohane.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: progestageeni sisaldav plastist intrauterinne ravivahend, ATC-kood: G02BA03.

Farmakodünaamilised toimed

Fleree'l on peamiselt paiksed progestageensed toimed emakaõõnes.

Levonorgestreeli kõrge kontsentratsioon endomeetriumis inhibeerib endomeetriumi östrogeeni- ja progesterooni retseptoreid. Endomeetrium muutub tsirkuleeriva östradioli suhtes mittetundlikuks ja avaldub tugev antiproliferatiivne toime. Kasutamisel tekib morfoloogiliselt nähtav endomeetriumi muutus ja nõrk võõrkehast põhjustatud paikne reaktsioon. Emakakaela lima tihenemine takistab sperma tungimist läbi emakakaelakanali. Emaka ja munajuhade keskkond inhibeerib spermatoosidide liikuvust ja funktsiooni, hoides ära viljastumise. Fleree'ga läbi viidud kliinilistes uuringutes esines ovulatsioon suuremal osal uuritud patsientidest. Tõendatud ovulatsioon ilmnis esimesel aastal 34-l naisel 35-st, teisel aastal 26-l naisel 27-st ja kolmandal aastal kõigil 26-l naisel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Fleree kontratseptiivset efektiivsust hinnati kliinilises uuringus 1432-l Fleree'd kasutanud naisel vanuses 18...35 aastat, kelle hulgas oli 38,8% (556) sünnitamata naisi, kellest omakorda 83,6% (465) polnud kunagi rasedad olnud. Esimese aasta Pearl indeks oli 0,41 (95% usalduspiir 0,13...0,96) ja 3 aasta Pearl indeks oli 0,33 (95% usalduspiir 0,16...0,60). Kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr oli esimese aasta kohta ligikaudu 0,4%, kumulatiivne kontratseptsiooni ebaõnnestumise määr 3 aasta kohta oli ligikaudu 0,9%. Ebaõnnestumise määra hulka kuuluvad ka tuvastamata väljalangemise ja perforatsiooni järel tekkinud rasedused. Levonorgestreeli vabastava ESS-i kasutamine ei mõjuta edasist fertiilsust. Suurema levonorgestreeli annusega ESS-i korral rasestus 12 kuu jooksul pärast vahendi eemaldamist 80% rasestuda soovivatest naistest.

Fleree ohutusprofiil neidudel oli teostatud uuringu (osales 304 neidu) andmetel sarnane täiskasvanute omaga. Vahendi efektiivsus on alla 18-aastaste ja üle 18-aastaste kasutajate seas eeldatavalt sama.

Fleree kasutamisel põhjustab menstruatsioonimustri muutusi levonorgestreeli otsene toime endomeetriumile, need muutused ei pruugi peegeldada munasarjade tsüklit. Erinevate veritsumustritega naistel ei esine selgeid erinevusi folliikulite arengus, ovulatsioonis ega östradioli ja progesterooni tootmises. Endomeetriumi proliferatsiooni pärssimine võib esimestel kasutuskuudel kutsuda esile algselt suurema määrimise. Selle järel väheneb Fleree kasutamise ajal endomeetriumi tugeva pärssimise tõttu menstruaalveritsuste kestus ja erituv vere hulk. Vähene verevool areneb sageli edasi oligomenorröaks või amenorröaks. Normaalse munasarjade funktsioon ja östradioli tase säilivad ka siis, kui Fleree kasutajatel on amenorröa.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levonorgestreel vabaneb paiksel emakaõõnde. *In vivo* vabanemise kõverat iseloomustab esialgne järsk langus, mis järk-järgult aeglustub ning pärast esimest aastat muutub vähe kuni 3-aastase kasutusaja lõpuni. Tabelis 3 on esitatud hinnangulised vabanemiskiirused *in vivo* erinevatel ajahetkedel.

Tabel 3. Hinnangulised *in vivo* vabanemiskiirused täheldatud *ex vivo* jääksisalduse andmete alusel

Aeg	Hinnanguline <i>in vivo</i> vabanemiskiirus [mikrogrammi/24 tunnis]
24 päeva pärast paigaldamist	14
60 päeva pärast paigaldamist	10
1 aasta pärast paigaldamist	6
3 aastat pärast paigaldamist	5
Keskmine esimese aasta kohta	8
Keskmine 3 aasta kohta	6

Imendumine

Seerumi kontsentratsiooni mõõtmised näitavad, et pärast paigaldamist vabaneb levonorgestreel ESS-ist kohe emakaõõnde. Vabanenud levonorgestreelist on enam kui 90% süsteemselt saadaval.

Levonorgestreeli maksimaalne kontsentratsioon seerumis saavutatakse esimese kahe nädala jooksul pärast Fleree paigaldamist. Seitse päeva pärast paigaldamist määratud levonorgestreeli keskmine sisaldus oli 162 pg/ml (5. protsentiil: 102 pg/ml kuni 95. protsentiil: 249 pg/ml). Seejärel hakkab levonorgestreeli sisaldus seerumis aja jooksul vähenema, et jõuda 3 aasta möödumisel keskmise sisalduseni 59 pg/ml (5. protsentiil: 36 pg/ml kuni 95. protsentiil: 92 pg/ml). Levonorgestreeli vabastava intrauteriinse ravivahendi kasutamisel põhjustab ravimi kõrge lokaalne kontsentratsioon emakaõõnes suure kontsentratsioonide erinevuse endomeetriumis ja müomeetriumis (erinevus endomeetriumis ja müomeetriumis on > 100-kordne) ning levonorgestreeli madala sisalduse seerumis (erinevus endomeetriumis ja seerumis on > 1000-kordne).

Jaotumine

Levonorgestreel seondub mittespetsiifiliselt seerumi albumiiniga ja spetsiifiliselt suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG). Vähem kui 2% levonorgestreelist esineb vereringes vaba steroidina.

Levonorgestreel seondub suure afiinsusega SHBG-ga. Vastavalt sellele põhjustab SHBG sisalduse muutumine seerumis kas levonorgestreeli kogusisalduse suurenemist (SHBG suurema sisalduse korral) või vähenemist (SHBG väiksema sisalduse korral) seerumis. Esimese kuu jooksul pärast Fleree paigaldamist vähenes SHBG sisaldus keskmiselt 15%, misjärel püsis 3-aastase kasutusperioodi ajal stabiilsena. Levonorgestreeli keskmine näiline jaotusruumala on ligikaudu 106 l.

Biotransformatsioon

Levonorgestreel metaboliseerub ulatuslikult. Kõige tähtsamad metaboolsed mehhanismid on Δ^4 -3-okso-rühma redutseerimine ja positsioonide 2 α , 1 β ning 16 β hüdroksüülimine, millele järgneb konjugatsioon. Põhiline levonorgestreeli oksüdatiivses metabolismis osalev ensüüm on CYP3A4. Olemasolevad *in vitro* andmed viitavad, et CYP-i poolt vahendatud biotransformatsiooni reaktsioonid võivad olla levonorgestreeli puhul väheolulised, võrrelduna redutseerimise ja konjugatsiooniga.

Eritumine

Levonorgestreeli plasma kogukliirens on ligikaudu 1,0 ml/min/kg. Muutumatu levonorgestreel eritub ainult jälgedena. Metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga eritussuhtes ligikaudu 1:1. Eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Levonorgestreeli farmakokineetika sõltub SHBG sisaldusest, mida omakorda mõjutavad östrogeenid ja androgeenid. SHBG sisalduse vähenemine toob kaasa levonorgestreeli kogukontsentratsiooni vähenemise seerumis, osutades levonorgestreeli mittelineaarsetele farmakokineetikale ajas. Arvestades Fleree peamiselt paikset toimet, ei mõjuta see tõenäoliselt vahendi efektiivsust.

Lapsed

Üheaastases III faasi uuringus, mis viidi läbi neidudel, kellel esines juba menstruatsioone (keskmine vanus 16,2 eluaastat, vahemikus 12...18 eluaastat) ilmnes 283 neiu farmakokineetiliste andmete analüüsis, et võrrelduna täiskasvanutega oli levonorgestreeli plasmakontsentratsioon neidudel vähesel määral (ligikaudu 10%) tõusnud. Need andmed on seletatavad neidude üldiselt väiksema kehakaaluga. Neidudel määratud levonorgestreeli kontsentratsioonid jäävad siiski täiskasvanutega samasse vahemikku, olles suures osas sarnased.

Fleree paigaldamise järgselt ei esine tõenäoliselt erinevusi levonorgestreeli farmakokineetikas neidude ja täiskasvanute vahel.

Etnilised erinevused

Aasia ja Vaikse ookeani piirkonnas (93% Aasia naised, 7% muu etnilise päritoluga naised) viidi läbi kolm aastat kestnud Fleree III faasi uuring. Kui omavahel võrreldi selles uuringus asiaatidelt saadud

levonorgestreeli farmakokineetilisi näitajaid teise, euroopiidse rassi naistel läbi viidud III faasi uuringu tulemustega, siis ei täheldatud süsteemsetes vereplasma tasemetes ja teistes farmakokineetilistes näitajates kliiniliselt olulisi erinevusi. Ka toimeaine ööpäevane vabanemiskiirus Fleree'st oli mõlemas populatsioonis sama.

Fleree kasutamisel ei esine eeldatavalt erinevusi levonorgestreeli farmakokineetikas euroopiidse rassi ja asiaatide vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, farmakokineetika ja toksilisuse, sh levonorgestreeli genotoksilisuse ja kartsinogeensuse potentsiaali mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Uuringud, kus ahvidele manustati emakasiseselt levonorgestreeli 9...12 kuud, kinnitasid lokaalset farmakoloogilist aktiivsust koos hea lokaalse taluvusega ja süsteemse toksilisuse puudumist. Kүүлikutel ei täheldatud pärast levonorgestreeli emakasisest manustamist embrüotoksilisust. Hormoonimahuti elastomeerist osade, toote polüetüleenist materjalide, samuti hõberõnga, hõbedaprofiili ja elastomeeri ning levonorgestreeli kombinatsiooni ohutuse hindamisel nii geneetilise toksilisuse põhjal standardsetes *in vitro* ja *in vivo* katsesüsteemides, kui ka hiirte, rottide, merisigade ja kүүлikutega läbi viidud biosobivuse katsetes ning *in vitro* katsesüsteemides ei avaldunud biosobimatust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüdimetüüsiloksaanelastomeer
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Polüetüleen
Baariumsulfaat
Must raudoksiid (E172)
Hõbe

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravim on üksikult pakendatud eemaldatava kattega (PE) kuumvormitud blisterpakendisse (PETG).

Pakendi suurused: 1 x 1 ja 5 x 1.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravim on müügil steriilses pakendis, mida ei tohi avada enne, kui alles vahetult enne paigaldamist. Iga ravivahendi käsitlemisel tuleb järgida aseptika nõudeid. Kui steriilse pakendi tihend on katki, tuleb pakendis olev ravivahend hävitada vastavalt kohalikele bioohtlike jäätmete käsitlemise nõuetele. Eemaldatud Fleree ja inserter tuleb hävitada samal viisil. Väliskarpi ja sisemist blisterpakendit võib käsitseda olmejäätmetena.

Vahendi peab paigaldama tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi võtteid (vt lõik 4.2).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

805513

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.01.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2022