

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ПОСТИНОР**

**(POSTINOR)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* левоноргестрел;

1 таблетка містить 0,75 мг левоноргестрелу;

*допоміжні речовини:* кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль картопляний, магнію стеарат, тальк, крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* плоскі таблетки з фаскою, майже білого кольору, діаметром близько 6 мм, із гравіруванням «INOR» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Гормональні контрацептиви для системного застосування. Екстрені контрацептиви. Левоноргестрел. Код АТХ G03A D01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії

Точний механізм дії препарату Постинор невідомий.

Передбачається, що в рекомендованих дозах, левоноргестрел запобігає овуляції і заплідненню, якщо статевий акт відбувається в преовуляторній фазі, коли вірогідність запліднення максимальна. Препарат неефективний, якщо процес імплантації вже почався.

#### Ефективність

Згідно з результатами раніше проведеного клінічного дослідження, 750 мкг левоноргестрелу (застосовували дві дози по 750 мкг, прийняті з інтервалом в 12 годин) запобігають близько 85% очікуваних вагітностей. Імовірно, ефективність препарату знижується зі збільшенням часу, який пройшов після статевого акту (95% протягом 24 годин, 85% - при використанні через 24 години і не пізніше 48 годин, 58% – при використанні через 48 годин і не пізніше 72

годин).

Згідно з результатами раніше проведеного клінічного дослідження, дві таблетки левоноргестрелу 750 мкг, прийняті одночасно протягом 72 годин після незахищеного статевого акту, запобігають 84% випадків очікуваної вагітності. Відмінностей в частоті настання вагітності у жінок, які приймали препарат на третій або четвертий день після незахищеного статевого акту, немає ( $p > 0,2$ ).

Результати трьох досліджень, проведених ВООЗ, і метааналізу підсумовані в таблиці 1.

Таблиця 1. Метааналіз трьох досліджень, проведених ВООЗ (Von Hertzen et al., 1998. and 2002; Dada et al., 2010)

| Дослідження                                                       | Доза левоноргестрелу                             | Затримка у лікуванні, дні                | Частота запобігання вагітності | Частота настання вагітності* |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| <b>Von Hertzen, 1998</b>                                          | 0,75 мг (2 дози, прийняті з інтервалом 12 годин) | День 1 ( $\leq 24$ год)                  | 95 %                           | 0,4 %                        |
|                                                                   |                                                  | День 2 (від $> 24$ год до $\leq 48$ год) | 85 %                           | 1,2 %                        |
|                                                                   |                                                  | День 3 (від $> 48$ год до $\leq 72$ год) | 58 %                           | 2,7 %                        |
|                                                                   |                                                  | Усі жінки                                | 85 %                           | 1,1 %                        |
| <b>Von Hertzen, 2002</b>                                          | 1,5 мг (одна доза)                               | 1-3 дні                                  | 84 %                           | 1,34 %                       |
|                                                                   | 0,75 мг (2 дози, прийняті з інтервалом 12 годин) | 1-3 дні                                  | 79 %                           | 1,69 %                       |
| <b>Dada, 2010</b>                                                 | 1,5 мг (одна доза)                               | 1-3 дні                                  | 96,7 %                         | 0,40 %                       |
|                                                                   | 0,75 мг (2 дози, прийняті з інтервалом 12 годин) | 1-3 дні                                  | 97,4 %                         | 0,32 %                       |
| <b>Метааналіз трьох досліджень, проведених ВООЗ, у сукупності</b> |                                                  | -                                        | -                              | 1,01 %                       |

\* Очікувана частота настання вагітності за відсутності екстреної контрацепції становить 8 %.

Є обмежені дані, що потребують подальшого підтвердження, про вплив надлишкової маси тіла/високого індексу маси тіла (ІМТ) на контрацептивну ефективність. У трьох дослідженнях Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) не спостерігалось тенденції до зниження ефективності зі збільшенням маси тіла/ІМТ (див. таблицю 2), тоді як в 2 інших дослідженнях (Creinin et al., 2006 and Glasier et al., 2010) спостерігалось зниження контрацептивної ефективності зі збільшенням маси тіла/ІМТ (див. таблицю 3). Обидва мета-аналізи проведено з виключенням випадків прийому препарату пізніше ніж через 72 години після незахищеного статевого акту (застосування не за призначенням) та випадків, коли незахищені статеві акти відбулися після прийому препарату (інформацію про фармакокінетичні дослідження, проведені за участю жінок з ожирінням, див. нижче).

Таблиця 2. Метааналіз трьох досліджень ВООЗ (Von Hertzen et al., 1998. and 2002; Dada et al., 2010)

| ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) | Недостатня маса тіла<br>0 - 18,5 | Нормальна маса тіла<br>18,5 - 25 | Надмірна маса тіла<br>25 - 30 | Ожиріння<br>≥ 30 |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Загальна кількість       | 600                              | 3952                             | 1051                          | 256              |
| Кількість вагітностей    | 11                               | 3952                             | 6                             | 3                |
| Частота вагітностей      | 1,83%                            | 0,99%                            | 0,57%                         | 1,17%            |
| Довірчий інтервал        | 0,92 - 3,26                      | 0,70 - 1,35                      | 0,21 - 1,24                   | 0,24 - 3,39      |

Таблиця 3. Метааналіз досліджень (Creinin et al., 2006 та Glasier et al., 2010)

| ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) | Недостатня маса тіла<br>0 - 18,5 | Нормальна маса тіла<br>18,5 - 25 | Надмірна маса тіла<br>25 - 30 | Ожиріння<br>≥ 30 |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Загальна кількість       | 64                               | 933                              | 339                           | 212              |
| Кількість вагітностей    | 1                                | 9                                | 8                             | 11               |
| Частота вагітностей      | 1,56%                            | 0,96%                            | 2,36%                         | 5,19%            |
| Довірчий інтервал        | 0,04 - 8,40                      | 0,44 - 1,82                      | 1,02 - 4,60                   | 2,62 - 9,09      |

При рекомендованому режимі дозування левоноргестрел не чинить істотного впливу на фактори згортання крові, ліпідний і вуглеводний обмін.

#### Діти

У проспективному неекспериментальному дослідженні було показано, що з 305 випадків застосування таблеток левоноргестрелу для екстреної контрацепції, вагітність настала в 7 випадках, що призвело до загальної частоти неефективності 2,3 %. Частота неефективності у жінок віком до 18 років (2,6 % або 4/153) була порівнювана з частотою неефективності у жінок віком від 18 років (2,0 % або 3/152).

#### *Фармакокінетика.*

Після прийому всередину левоноргестрел швидко і майже повністю всмоктується.

За результатами дослідження фармакокінетики у 16 здорових жінок після прийому 1,5 мг левоноргестрелу було встановлено, що максимальна концентрація препарату в плазмі крові становить 18,5 нг/мл і досягається через 2 години.

Після досягнення максимуму концентрація левоноргестрелу знижується, і середній період напіввиведення становить близько 26 годин.

Левоноргестрел виводиться у вигляді метаболітів і не виводиться в незмінену вигляді. Метаболіти левоноргестрелу виводяться з сечею і калом приблизно у рівних кількостях. Біотрансформація відбувається відомими шляхами метаболізму стероїдів. Левоноргестрел гідроксильовується у печінці, а метаболіти виводяться у формі кон'югованих глюкуронатів. Фармакологічно активні метаболіти невідомі.

Левоноргестрел зв'язується з альбуміном сироватки крові і з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Всього близько 1,5 % від загальної кількості у сироватці крові перебуває у формі вільних стероїдів, а 65 % - специфічно зв'язується з ГЗСГ. Абсолютна біодоступність

левоноргестрелу становить практично 100 %.

Близько 0,1 % дози, що приймає жінка, потрапляє в організм дитини з грудним молоком.

#### Фармакокінетика у жінок з ожирінням

Фармакокінетичне дослідження показало, що концентрація левоноргестрелу знижується у жінок із ожирінням ( $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) (зниження  $C_{\text{max}}$  і  $AUC_{0-24}$  приблизно на 50 %) порівняно з жінками з нормальним  $IMT (< 25 \text{ кг/м}^2)$  (Praditpan et al., 2017). Інше дослідження також показало зниження  $C_{\text{max}}$  левоноргестрелу приблизно на 50 % у жінок з ожирінням порівняно з жінками з нормальним  $IMT$ , тоді як встановлено, що подвійна доза препарату (3 мг) у жінок із ожирінням забезпечувала концентрацію препарату в плазмі крові, подібну до такої у жінок з нормальним  $IMT$ , які отримували 1,5 мг левоноргестрелу (Edelman et al., 2016). Клінічне значення цих даних не встановлено.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Екстрена контрацепція протягом 72 годин після незахищеного статевого акту або в разі, якщо застосований метод контрацепції був ненадійний.

#### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини (левоноргестрелу) або будь-якої з допоміжної речовини.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Метаболізм левоноргестрелу активізується при одночасному застосуванні препаратів, які є індукторами печінкових ферментів, переважно індукторами ферментної системи CYP3A4. При одночасному застосуванні з ефавірензом було виявлено зниження рівня левоноргестрелу в плазмі ( $AUC$ ) приблизно на 50%.

До лікарських засобів, які, імовірно, можуть знижувати рівні левоноргестрелу в плазмі, належать барбітурати (включаючи примідон), фенітоїн, карбамазепін, рослинні препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum* St. John's Wort), рифампіцин, ритонавір, рифабутин та гризеофульвін.

Жінкам, які приймають протягом останніх 4 тижнів препарати, які є індукторами мікосомальних ферментів печінки, у разі необхідності екстреної контрацепції слід розглянути питання про застосування негормональних екстрених контрацептивів (наприклад мідної ВМС). Прийом подвійної дози левоноргестрелу (наприклад, 3000 мкг левоноргестрелу протягом 72 годин після незахищеного статевого акту) є варіантом для тих жінок, які не мають можливості або не бажають використовувати мідну ВМС, хоча ця специфічна комбінація (подвійна доза левоноргестрелу під час застосування індукторів мікосомальних ферментів печінки) не досліджувалася.

Лікарські засоби, що містять левоноргестрел, можуть підвищувати токсичність циклоспорину в зв'язку з можливим пригніченням його метаболізму.

### **Особливості застосування.**

Екстрена контрацепція – це метод, який можна використовувати епізодично. Вона не повинна замінювати регулярну контрацепцію.

Екстрена контрацепція не у всіх випадках дає змогу запобігти настанню вагітності.

Якщо є сумніви щодо часу незахищеного статевого акту або якщо з моменту незахищеного контакту минуло більш ніж 72 години протягом цього ж менструального циклу, то існує ймовірність того, що зачаття вже відбулося. У зв'язку з цим застосування препарату Постинор при повторному статевому акті може виявитися неефективним щодо запобігання вагітності. Якщо менструальний цикл затримується більш ніж на 5 днів або якщо в день очікуваної менструації спостерігається незвичайна кровотеча, або якщо є інші підстави припустити настання вагітності, то необхідно виключити вагітність.

Якщо вагітність настала після застосування препарату Постинор, необхідно враховувати можливість ектопічної вагітності. Абсолютна імовірність позаматкової вагітності, вірогідно, низька, оскільки левоноргестрел запобігає овуляції та заплідненню.

Позаматкова вагітність може розвиватися, незважаючи на маткову кровотечу. Таким чином, левоноргестрел слід застосовувати з підвищеною обережністю пацієнткам з ризиком розвитку позаматкової вагітності (сальпінгіт або позаматкова вагітність в анамнезі).

Застосування препарату Постинор не рекомендується у пацієнткам із серйозним порушенням функції печінки.

На ефективність препарату Постинор можуть негативно впливати важкі синдроми мальабсорбції, наприклад хвороба Крона. Жінки з подібними захворюваннями при необхідності проведення екстреної контрацепції повинні звернутися до лікаря.

Після прийому Постинору зазвичай не порушується регулярність та характер менструації. Іноді менструація може починатися на кілька днів раніше чи пізніше. Жінкам слід рекомендувати відвідати лікаря, для того щоб підібрати і почати використовувати один з методів регулярної контрацепції. Якщо не настає кровотеча відміни в наступному періоді без таблеток, після застосування препарату Постинор і після застосування регулярної гормональної контрацепції – вагітність повинна бути виключена.

Повторне застосування препарату протягом одного менструального циклу не рекомендується в зв'язку з можливістю порушення циклу.

Є обмежені дані, що потребують подальшого підтвердження, про те, що контрацептивна ефективність препарату Постинор може знижуватися зі збільшенням маси тіла або індексу маси тіла (ІМТ) (див розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). Усім жінкам, незалежно від їх маси тіла та ІМТ, засоби екстреної контрацепції слід прийняти якомога раніше після незахищеного статевого акту.

Постинор не такий ефективний, як регулярні методи контрацепції, і його можна використовувати тільки як екстрений захід. Жінкам, які звертаються з приводу повторної

екстреної контрацепції, слід порекомендувати використовувати довгострокові методи контрацепції.

Застосування екстреної контрацепції не замінює необхідних запобіжних заходів, пов'язаних із захистом від захворювань, що передаються статевим шляхом.

Даний лікарський засіб містить лактозу. Його не слід застосовувати пацієнтам з рідкими спадковими порушеннями толерантності до галактози, непереносимістю лактози або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Вагітним жінкам не слід застосовувати Постинор. Препарат не спричиняє переривання вагітності.

У разі продовження вагітності, згідно з обмеженими даними епідеміологічних досліджень, несприятливого впливу на плід не відзначається. В той же час немає клінічних даних про можливі наслідки при застосуванні дози препарату, що перевищує 1,5 мг левоноргестрелу.

#### *Період лактації*

Левоноргестрел виділяється з грудним молоком. Потенційний вплив левоноргестрелу на немовлят можна знизити, якщо жінка, що годує груддю, буде приймати таблетки безпосередньо після годування, уникаючи годування після кожного прийому препарату Постинор щонайменше протягом 8 годин.

#### *Фертильність*

Левоноргестрел збільшує можливість порушень менструального циклу, що в деяких випадках призводить до більш ранньої або більш пізньої овуляції. Ці зміни можуть впливати на дати фертильного періоду, проте даних щодо фертильності при тривалому спостереженні немає.

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

Дія препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не досліджувалася.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Дози

Необхідно застосувати дві таблетки одночасно.

|                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Обидві таблетки необхідно прийняти одночасно якомога швидше, бажано протягом 12 годин і не пізніше ніж через 72 години після незахищеного статевого акту (див. розділ «Фармакологічні властивості»). |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Якщо протягом 3-х годин після прийому таблеток виникає блювання, слід прийняти ще 2 таблетки негайно.

Жінкам, які протягом останніх 4-х тижнів приймали ферментіндукуючі препарати і яким необхідна екстрена контрацепція, рекомендується використовувати негормональні методи екстреної контрацепції, тобто, мідну ВМС, або прийняти подвійну дозу левоноргестрелу (тобто 4 таблетки одночасно) для жінок, які не можуть або не бажають використовувати мідну ВМС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Постинор можна використовувати у будь-якій фазі менструального циклу за умови відсутності затримки менструальної кровотечі.

Після застосування екстреної контрацепції рекомендується використовувати місцевий бар'єрний метод (наприклад презервативи, мембрани, сперміцид, цервікальний ковпачок) до початку наступної менструації. Застосування Постинору не є протипоказанням для продовження регулярної гормональної контрацепції.

Для перорального застосування.

*Діти.*

Постинор не призначений для застосування у дітей препубертатного віку за показанням екстрена контрацепція.

### **Передозування.**

Про серйозні небажані ефекти після гострого передозування великими дозами пероральних контрацептивів не повідомлялося. При передозуванні можливі нудота і проривні кровотечі. Специфічних антидотів не існує, лікування симптоматичне.

### **Побічні реакції.**

Найбільш частим небажаним ефектом була нудота.

Таблиця 4

| Клас системи органів               | Частота небажаних реакцій               |                                          |
|------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
|                                    | Дуже часті<br>( $\geq 1/10$ )           | Часті<br>(від $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ) |
| Порушення з боку нервової системи  | Головний біль                           | Запаморочення                            |
| Порушення з боку системи травлення | Нудота<br>Біль в нижніх відділах живота | Діарея<br>Блювання                       |

|                                                                   |                                        |                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози</b> | Кровотеча, не пов'язана з менструацією | Затримка менструації більш ніж на 7 днів<br>Нерегулярні кровотечі (кров'янисті виділення)<br>Набухання молочних залоз |
| <b>Системні порушення</b>                                         | Підвищена втомлюваність                |                                                                                                                       |

Характер кровотечі може дещо змінитися, однак у більшості жінок наступна менструація починається в межах 5 – 7 днів від передбачуваного терміну.

Якщо поява наступної менструації запізнюється більше ніж на 5 днів, слід розглянути ймовірність вагітності.

За даними постмаркетингових спостережень, додатково повідомлялося про такі побічні реакції:

*Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин:* дуже рідко (< 1/10000): свербіж, кропив'янка, висип.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* дуже рідко (< 1/10000): біль в ділянці таза, дисменорея (розлад менструального циклу).

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* дуже рідко (< 1/10000): болі в животі.

*Системні порушення:* дуже рідко (< 1/10000): набряк обличчя.

#### Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

#### **Термін придатності.**

5 років.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

*Препарат зберігати у недоступному для дітей місці!*

#### **Упаковка.**

По 2 таблетки у блістері; 1 блістер в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.**

Без рецепта.

**Виробник.**

ВАТ «Гедеон Ріхтер».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.