

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**НОРКОЛУТ®**  
**(NORKOLUT®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* норетистерон; 17 $\alpha$ -етиніл-17 $\beta$ -окси-4-естрен-3-он;

1 таблетка містить 5 мг норетистерону;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевої сфери. Гестагени. Код АТС G03D C02.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Вторинна аменорея, ендометріоз.

**Противоказання.**

Не можна застосовувати препарат Норколут®, у разі наявності будь-якого зі станів або захворювань, зазначених нижче.

- Вагітність або підозра на неї.
- Годування груддю.
- Утворення кров'яного згустку у венах (тромбоз), наприклад, у кровоносних судинах ніг (тромбоз глибоких вен) або легень (емболія легеневої артерії).
- Високий ризик венозного або артеріального тромбозу.
- Стани, які передують тромбозу (включаючи транзиторну ішемічну атаку, стенокардію) нині або в анамнезі.
- Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- Захворювання, пов'язані з порушенням кровообігу в артеріях, такі як інфаркт міокарда або інсульт, у даний час або в минулому.
- Цукровий діабет із судинними ускладненнями.
- Тяжкі захворювання печінки в даний час або в минулому, доки показники функції печінки не повернуться до норми. Симптомами захворювань печінки можуть бути, наприклад, пожовтіння шкіри і/або свербіж усього тіла.
- Синдром Дубіна-Джонсона, синдром Ротора, а також жовтяниця чи випадки вираженого шкірного свербіжу протягом попередніх вагітностей.
- Попередні випадки пемфігоїду вагітних (герпес вагітних).
- Доброякісні або злоякісні пухлини печінки у даний час чи в минулому.
- Злоякісні пухлини, що є залежними від впливу статевих гормонів (наприклад, молочної залози чи статевих органів), які наявні в даний час або були у минулому.
- Підвищена чутливість до норетистерону або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату.

Якщо будь-який із зазначених вище станів виник уперше під час прийому препарату, слід одразу ж припинити його приймати і проконсультуватися з лікарем.

**Спосіб застосування та дози.**

Таблетки приймати цілими з рідиною, не розжовуючи.

Ефективність таблеток Норколут® може бути зменшена, якщо пацієнтка забуває прийняти таблетку, як зазначено. Пацієнтка повинна приймати тільки останню пропущену таблетку, як тільки вона згадає, а потім продовжити прийому таблеток у звичний час на наступний день.

Якщо засоби контрацепції потрібні, то додатково слід використати негормональні методи контрацепції.

#### *Вторинна аменорея*

Будь-яка гормональна терапія вторинної аменореї може бути проведена тільки після того, як виключена вагітність. У деяких випадках вторинна аменорея зумовлена пролактиномою, яку слід виключити перед початком застосування Норколуту®.

Лікар призначає препарат, що містить естрогени (наприклад, протягом 14 днів), перш ніж буде розпочато застосування Норколуту®. Після цього приймати по 1 таблетці Норколуту® 1-2 рази на добу протягом 10 днів. Кровотеча відміни розпочинається через кілька днів після прийому останньої таблетки.

При досягненні достатнього рівня продукування естрогену можна спробувати зупинити терапію естрогенами і викликати циклічні кровотечі за допомогою 1 таблетки Норколуту® 2 рази на добу з 16-го по 25-й день циклу.

#### *Ендометрїоз*

Лікування розпочинати між 1-им і 5-им днем циклу з застосуванням двічі на добу по 1 таблетці препарату Норколут®. У випадку виникнення кровомазання необхідно підвищити дозу і приймати двічі на добу по 2 таблетки препарату Норколут®. Після припинення кровотечі можна зменшити дозу до початкової. Тривалість курсу лікування становить не менш 4-6 місяців. При безперервному щоденному застосуванні препарату овуляція і менструація зазвичай відсутні. Після завершення гормональної терапії настає кровотеча відміни.

#### ***Побічні реакції.***

Побічні ефекти частіше зустрічаються у перші місяці після початку прийому препарату Норколут®.

Такі небажані явища були зареєстровані у пацієнтів, які приймали норітестерон, хоча причинно-наслідковий зв'язок не завжди міг бути підтверджений. Нижче наведені побічні реакції за класами MedDRA системи органів.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості.

*З боку нервової системи:* головний біль, мігрень.

*З боку органів зору:* порушення зору.

*З боку органів дихання, грудної клітки і середостіння:* задишка.

*З боку травної системи:* нудота.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* кропив'янка, висипання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* маткові/піхвові кров'янисті виділення, в тому числі кровомазання\*, неінтенсивна менструація (гіпоменорея)\*, аменорея\*.

*Загальні порушення при застосуванні:* набряки.

\* при застосуванні за показанням «Ендометрїоз».

Наступні побічні реакції описані детальніше у розділі «Особливості застосування»:

– тромбоемболія,

– пухлини печінки, які призводять до внутрішньочеревних кровотеч,

– хлоазма,

– сильний головний біль і мігрень або збільшення частоти незвично сильної мігрені; раптові розлади сприйняття; перші ознаки тромбофлебиту чи симптоми тромбоемболії; відчуття болу і стиснення у грудній клітці; поява жовтяниці, розвиток гепатиту, свербіж шкіри, суттєве підвищення артеріального тиску.

Дуже високі дози препарату Норколут® можуть в окремих випадках призвести до холестатичних порушень печінки.

### ***Передозування.***

Дослідження гострої токсичності не продемонстрували ризику гострих побічних реакцій при випадковому прийомі препарату у дозі, що в кілька разів перевищує щоденну терапевтичну дозу.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Норколут® не можна застосовувати жінкам у період вагітності або при підозрі на неї та у період годування груддю.

***Діти.*** Препарат не застосовувати дітям.

### ***Особливості застосування.***

При тривалому застосуванні препарату слід проявляти підвищену обережність у наступних випадках: захворювання серцево-судинної системи і нирок, бронхіальна астма, епілепсія, схильність до тромбозів, гепатит, порушення функції печінки.

Перед початком застосування Норколуту® необхідно провести ретельне гінекологічне, онкологічне обстеження та обстеження молочних залоз.

Пацієнтки з депресією в анамнезі також повинні перебувати під пильним контролем лікарів. Необхідно припинити прийом препарату, якщо депресія прогресуватиме. Медичне обстеження, у тому числі і гінекологічний огляд, слід повторювати періодично протягом лікування препаратом. Частота та тип цих досліджень залежать від індивідуальних особливостей кожної окремої жінки, але в обов'язковому порядку вони повинні включати вимірювання тиску, дослідження молочних залоз, органів черевної порожнини та тазових органів, а також цитологічне дослідження шийки матки.

*Слід звернутися до лікаря якомога швидше у разі виникнення:*

- будь-яких змін стану здоров'я, особливо при зазначених у цій інструкції;
- локального ущільнення у молочній залозі;
- необхідності застосовувати інші лікарські препарати (див. також розділ «Взаємодія з лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- тривалої нерухомості або необхідності планової операції (слід проконсультуватися з лікарем принаймні за 6 тижнів до неї);
- виникнення незвичної, рясної піхвової кровотечі.

*Слід припинити застосовувати таблетки і негайно звернутися до лікаря, якщо з'явилися можливі ознаки тромбозу:*

- незвичний кашель;
- біль або стиснення у грудях, що може віддавати у ліву руку;
- задишка;
- частіший незвично сильний чи тривалий головний біль або перший напад мігрені;
- часткова чи повна втрата зору або двоїння в очах;
- нерозбірливе мовлення;
- раптові зміни слуху, нюху чи смаку;
- запаморочення або втрата свідомості;
- слабкість або втрата чутливості у будь-якій частині тіла;
- сильний біль у нозі або її набряк.

*Також слід припинити застосовувати таблетки і негайно звернутися до лікаря у разі виникнення:*

- жовтяниці (пожовтіння шкіри, білків очей, що може бути ознакою гепатиту);
- генералізованого сильного свербіжжю;
- високого артеріального тиску;
- вагітності.

Указані ситуації та симптоми детальніше описані та пояснені в інших розділах Інструкції.

### *Застереження при застосуванні.*

У разі наявності або загострення будь-якого із нижчезазначених станів при застосуванні препарату необхідно звернутися до лікаря. Лікар визначить перевагу та ризик початку або продовження застосування препарату та встановить, чи є необхідність у ретельному контролі з боку лікаря:

- паління;
- цукровий діабет;
- зайва вага;
- тромбоз/емболія у минулому;
- тромбози у когось із найближчих родичів (венозна тромбоемболія у братів чи сестер або батьків у відносно молодому віці);
- рак молочної залози у кого-небудь із найближчих родичів;
- хлоазма (жовтувато-коричневі вогнища пігментації на шкірі, особливо на обличчі) нині або у минулому. Якщо вони є, необхідно уникати тривалого перебування на сонці або ультрафіолетового опромінювання;
- депресія у минулому.

Якщо будь-які з вищезазначених станів розвиваються вперше, повторюються або загострюються при застосуванні препарату, необхідно звернутися до лікаря.

### *Тромбоз*

На підставі результатів епідеміологічних досліджень зроблено висновок, що застосування пероральних препаратів естрогену/прогестагену, які застосовуються для контрацепції, супроводжується підвищенням частоти випадків венозного тромбозу порівняно з жінками, які не застосовують препарати такого типу.

Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) є найвищим протягом першого року застосування. Цей підвищений ризик спостерігається після того, як уперше чи повторно (після 4 тижнів або більшої перерви у прийомі) розпочато прийом одного і того ж чи іншого КПК. Підвищений ризик спостерігається в основному протягом перших 3 місяців.

ВТЕ може загрожувати життю або мати летальний наслідок.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ), що проявляється тромбозом глибоких вен та/або тромбоемболією легеневої артерії, може виникнути під час прийому будь-якого КПК.

Надзвичайно рідко повідомлялося про виникнення тромбозу в інших кровоносних судинах, наприклад артеріях і венах печінки, нирок, мезентеріальних судинах, венах і артеріях головного мозку або сітківки, у жінок, які застосовують КПК. На сьогодні не існує єдиної думки щодо зв'язку цих ускладнень із застосуванням КПК.

Симптоми тромбозу глибоких вен (ТГВ) можуть включати: одnobічний дифузний набряк нижньої кінцівки чи набряк уздовж вени; біль чи підвищену чутливість у нозі, які можуть відчуватися тільки під час стояння або ходьби, посилене відчуття тепла у хворій нозі, почервоніння або зміни кольору шкіри ноги.

Симптоми тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) можуть включати: раптову задишку неясного походження або прискорене дихання; раптовий кашель (кровохаркання); гострий біль у грудній клітці, що може посилюватися при глибокому диханні; відчуття тривоги, тяжке запаморочення або вертиго; швидке або нерегулярне серцебиття. Деякі з цих симптомів (наприклад, задишка, кашель) не є специфічними і можуть бути невірно інтерпретовані як захворювання, що зустрічаються частіше або є менш серйозними (наприклад, інфекції дихальних шляхів).

Артеріальні тромбоемболічні події можуть включати порушення мозкового кровообігу, оклюзію судини або інфаркт міокарда (ІМ). Симптомами порушення мозкового кровообігу можуть бути: раптове оніміння або слабкість м'язів обличчя, рук або ніг, особливо однієї сторони тіла; раптова сплутаність свідомості, нерозбірливість мовлення, раптове порушення зору одного чи обох очей, раптові труднощі при ходьбі, запаморочення, втрата рівноваги або порушення координації; раптовий, сильний або тривалий головний біль без явної причини; втрата свідомості або непритомність з епілептичним нападом або без нього.

Інші ознаки оклюзії судини можуть включати: раптовий біль, набряк, незначне посиніння кінцівки; «гострий» живіт.

Симптомами ІМ можуть бути: біль, дискомфорт, тиск, відчуття тяжкості, здавлювання або переповнення у грудній клітці, руці або за грудиною; біль, що може іррадіювати у спину, щелепу, горло, руку, живіт; відчуття переповнення, розлади шлунка; пітливість, нудота, блювання або запаморочення, виражена слабкість, занепокоєння, задишка, прискорене або нерегулярне серцебиття.

Артеріальні тромбоемболічні події можуть бути небезпечними для життя чи мати летальний наслідок.

Фактори, що підвищують ризик виникнення венозних або артеріальних тромботичних/тромбоемболічних подій або цереброваскулярних явищ:

- вік;
- ожиріння (індекс маси тіла понад 30 кг/м<sup>2</sup>);
- позитивний щодо тромбозів родинний анамнез (наприклад, випадки венозної або артеріальної тромбоемболії у братів чи сестер або батьків у відносно ранньому віці). Якщо є дані або підозра щодо спадкової схильності, перед вирішенням питання про застосування будь-якого КПК жінку слід направити на консультацію до відповідного фахівця;
- тривала іммобілізація, великі хірургічні втручання, будь-які хірургічні операції на нижніх кінцівках, значні травми. У цих випадках рекомендується припинити застосування КПК (при планових операціях – щонайменше за 4 тижні до її проведення) і знову починати прийом препарату не раніше ніж через 2 тижні після повної ремобілізації;
- паління (у поєднанні з інтенсивним палінням і підвищенням віку ризик зростає, особливо у жінок після 35 років);
- дисліпопротеїнемія;
- артеріальна гіпертензія;
- мігрень;
- захворювання клапанів серця;
- фібриляція передсердь;
- післяпологовий період.

Немає єдиної точки зору щодо можливої ролі варикозного розширення вен та поверхневого тромбофлебиту у виникненні венозної тромбоемболії.

До інших станів, які можуть асоціюватися з побічними подіями з боку системи кровообігу, належать: цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічні запальні захворювання кишечника (за захворювання Крона або виразковий коліт) та серпоподібно-клітинна анемія.

Підвищення частоти випадків або посилення інтенсивності мігрени під час застосування КПК (що може бути передвісником цереброваскулярних подій) може вимагати термінового припинення застосування КПК.

Біохімічні показники, які можуть бути використані для визначення спадкової або набутої схильності до венозних або артеріальних тромбозів, включають: резистентність до активованого протеїну С (АРС), гіпергомоцистеїнемію, дефіцит антитромбіну III, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт).

### *Пухлини*

Найважливіший фактор ризику розвитку раку шийки матки – це персистенція папіломавірусної інфекції (HPV). Деякі епідеміологічні дослідження показали, що довготривале застосування КПК може підвищити цей ризик. Проте це твердження все ще має суперечливий характер, оскільки остаточно не з'ясовано, наскільки результати досліджень враховували супутні фактори, наприклад регулярність скринінгу шийки матки та статеву поведінку, включаючи застосування бар'єрних методів контрацепції.

Існує незначне підвищення відносного ризику розвитку раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК. Цей підвищений ризик поступово зникає протягом 10 років після припинення застосування КПК. Оскільки рак молочної залози у жінок віком до 40 років зустрічається рідко, збільшення частоти раку молочної залози у жінок, які застосовують у даний час або нещодавно застосовували КПК, є незначним порівняно із загальним ризиком раку молочної залози. Результати цих досліджень не надають доказів існування причинного взаємозв'язку. Виявлене підвищення ризику може бути обумовлене як більш ранньою діагностикою раку молочної залози у жінок, які застосовують КПК, так і біологічною дією КПК або поєднанням обох факторів. Відзначено, що рак молочної залози, виявлений у жінок, які будь-коли приймали КПК, як правило, клінічно менш виражений, ніж у тих, хто ніколи не застосовував КПК.

Злоякісні пухлини можуть бути небезпечними для життя чи призводити до летального наслідку. Слід негайно звернутися до лікаря, якщо вперше з'явився сильний біль у животі.

#### *Інші захворювання*

Хоча повідомлялося про незначне підвищення артеріального тиску у багатьох жінок, які приймають КПК, клінічно значущі підвищення спостерігаються рідко. Однак, якщо під час прийому КПК розвивається стійка клінічно значуща артеріальна гіпертензія, лікарю варто відмінити КПК і розпочати лікування артеріальної гіпертензії. Якщо після антигіпертензивної терапії буде досягнутий нормальний рівень артеріального тиску, прийом КПК може бути відновлено, якщо це вважатиметься доцільним.

Повідомлялося про виникнення або загострення зазначених нижче захворювань під час вагітності та при застосуванні КПК, однак їх взаємозв'язок із застосуванням КПК остаточно не доведений:

- жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестаазом;
- утворення жовчних каменів;
- порфірія;
- системний червоний вовчак;
- гемолітико-уремічний синдром;
- хорея Сиденгама;
- герпес вагітних;
- втрата слуху, пов'язана з отосклерозом.

У жінок зі спадковим ангіоневротичним набряком екзогенні естрогени можуть спричинити або загострити симптоми захворювання.

Гострі або хронічні порушення функції печінки можуть вимагати призупинення прийому КПК до нормалізації показників функції печінки. Рецидив холестатичної жовтяниці, яка вперше маніфестувала під час вагітності або попереднього застосування статевих стероїдів, вимагає припинення прийому КПК.

Хвороба Крона та виразковий коліт асоціюються з прийомом комбінованих пероральних контрацептивів.

#### *Вплив на результати лабораторних тестів*

Слід повідомити лікаря або персонал лабораторії, про прийом препарату Норколут®, оскільки це може вплинути на деякі результати аналізу.

При непереносимості лактози слід врахувати, що 1 таблетка препарату містить 92,5 мг лактози.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Норетистерон не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами.

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

Деякі лікарські засоби можуть знижувати ефективність препарату Норколут®. До них належать лікарські засоби, що збільшують його метаболізм, наприклад, препарати, що

застосовуються для лікування епілепсії (наприклад, примідон, фенітоїн, барбітурати, карбамазепін, окскарбазепін), туберкульозу (наприклад, рифампіцин, рифабутин); антибіотики для лікування деяких інфекційних захворювань (наприклад, гризеофульвін) і лікарські засоби на основі звіробію (що застосовуються головним чином для терапії депресивних станів).

Препарат може також впливати на ефективність інших лікарських засобів, наприклад, препаратів, що містять циклоспорин.

Слід повідомити лікаря щодо супутнього прийому будь-яких інших лікарських засобів, навіть тих, що відпускаються без рецепта, та проконсультуватися з лікарем перед застосуванням будь-якого препарату.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Норетистерон є прогестагеном. Спричиняє секреторні перетворення у проліферуючому ендометрії та блокує секрецію гонадотропіну у гіпофізі, перешкоджаючи дозріванню фолікулів і настанню овуляції.

##### *Фармакокінетика.*

##### *Всмоктування*

Добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. У результаті інтенсивного первинного метаболізму у печінці та в кишковій стінці біодоступність становить 50-77 %.

##### *Розподіл*

Після прийому 0,5 мг або 1 мг, або 3 мг норетистерону максимальна концентрація у плазмі становить 2-5 нг/мл, або 5-10 нг/мл, або 30 нг/мл відповідно при вимірі через 0,5-4 години після прийому препарату. При призначенні в комбінації з етинілестрадіолом можливе збільшення концентрації препарату у плазмі, яка зростає в разі багаторазового прийому до досягнення рівноважного стану. Це в основному зумовлено зв'язуванням норетистерону з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), та уповільненням його метаболізму.

##### *Біотрансформація*

Серед метаболітів норетистерону багато ізомерів, наприклад, 5 $\alpha$ -дигідро-норетистерон і тетрагідро-норетистерон, що виводяться із сечею у вигляді кон'югатів глюкуроніду. Частина норетистерону і його метаболітів утворюють зв'язок з 17 $\beta$ -гідрокси-групою.

##### *Елімінація*

Зниження концентрації норетистерону в сироватці здійснюється у дві фази. Період напіввиведення в першій фазі триває 2,5 години, у кінцевій фазі – 8 годин. 80 % метаболітів, що утворюються у печінці, виводяться із сечею.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** плоскі круглі таблетки білого або майже білого кольору з фаскою, з одного боку таблетки – маркування «NORCOLUT», з іншого – «+», діаметр: близько 8 мм.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** 10 таблеток у блістері; 2 блістери у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина/  
Gedeon Richter Plc, Hungary.

**Місцезнаходження.**

H-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина/

H-1103, Budapest, Gyömrői ut. 19-21, Hungary.