

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**НОРКОЛУТ®**

**(NORCOLUT®)**

**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.

*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.

Фармакотерапевтична група. Гормони статевих залоз та препарати, що застосовуються при патології статевій сфери. Гестагени.

Код АТХ G03D C02.

**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 крові, яка зростає у 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 крові 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.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Вторинна аменорея, ендометріоз.

### **Протипоказання.**

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

- Вагітність або підозра на неї.
- Годування груддю.
- Наявність або ризик виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ).
- Венозна тромбоемболія на даний час (під час терапії антикоагулянтами) або в анамнезі [наприклад тромбоз глибоких вен (ТГВ) або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА)].
- Відома спадкова або набута схильність до венозної тромбоемболії, така як резистентність до активованого протейну С (у тому числі мутація фактора V Лейдена),

недостатність антитромбіну III, недостатність протеїну C, недостатність протеїну S.

- Велике оперативне втручання з тривалою імобілізацією (див. розділ «Особливості застосування»).
- Високий ризик венозної тромбоемболії внаслідок наявності множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність або ризик розвитку артеріальної тромбоемболії (АТЕ).
- Артеріальна тромбоемболія в даний час, артеріальна тромбоемболія в анамнезі (наприклад, інфаркт міокарда) або продромальний стан (наприклад, стенокардія).
- Цереброваскулярні захворювання – інсульт на даний час, інсульт в анамнезі або продромальний стан [наприклад, транзиторна ішемічна атака (ТІА)].
- Встановлена спадкова або набута схильність до артеріальної тромбоемболії, така як гіпергомоцистемія та наявність антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт).
- Мігрень з вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- Високий ризик розвитку артеріальної тромбоемболії внаслідок наявності множинних факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування») або наявність одного з таких серйозних факторів ризику:
  - цукровий діабет із судинними симптомами;
  - тяжка артеріальна гіпертензія;
  - тяжка дисліпопротеїнемія.
- Синдром Дубіна-Джонсона, синдром Ротора, а також жовтяниця або випадки вираженого шкірного свербіжув 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 або статевих органів), які наявні в даний час або були у минулому.
- Вагінальна кровотеча невстановленої етіології.
- Нелікована гіперплазія ендометрія.
- Підвищена чутливість до норетистерону або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату.

Норколут® протипоказаний для одночасного застосування з лікарськими засобами, що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір, дасабувір, глекапревір/пібрентасвір або

софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

#### Вплив інших лікарських засобів на Норколут®

Можлива взаємодія з лікарськими засобами, що індукують мікросомальні ферменти, в результаті чого може збільшуватися кліренс статевих гормонів, що може призвести до виникнення менструальних кровотеч та/або неефективності контрацептивного засобу.

Індукція ферментів може спостерігатися через кілька днів прийому. Максимальна індукція ферментів зазвичай спостерігається протягом декількох тижнів. Після відміни препарату індукція ферментів може зберігатися до 4 тижнів.

*До субстанцій, що спричиняють збільшення кліренсу статевих гормонів (зниження ефективності КПК [комбінованого перорального контрацептиву] за рахунок індукції ферментів), належать: фенітоїн, барбітурати, бозентан, примідон, карбамазепін, рифампіцин, ритонавір, невірапін і ефавіренз, можливо, також окскарбазепін, топірамат, фелбамат, гризеофульвін та лікарські засоби, що містять звиробій звичайний (*Hypericum perforatum*).*

#### *Субстанції, які мають варіабельний ефект на кліренс статевих гормонів*

При одночасному застосуванні зі статевими гормонами багато інгібіторів протеази ВІЛ/ВГС і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази можуть збільшувати або зменшувати концентрацію естрогенів або прогестинів у плазмі крові. Ефект цих змін може бути у деяких випадках клінічно значущим.

#### *Речовини, що знижують кліренс КПК (інгібітори ферментів)*

Клінічна значущість потенційної взаємодії з інгібіторами ферментів залишається нез'ясованою. Потужні та помірні інгібітори CYP3A4, такі як азольні протигрибкові засоби (ітраконазол, вориконазол, флуконазол), верапаміл, макроліди (наприклад, кларитроміцин, еритроміцин), дилтіазем і грейпфрутовий сік, можуть спричинити підвищення сироваткових концентрацій естрогенів та/або прогестинів. Еторикоксиб у дозах від 60 до 120 мг/добу продемонстрував підвищення плазматичних концентрацій етинілестрадіолу у 1,4-1,6 раза при одночасному застосуванні із комбінованим гормональним лікарським засобом, що містить 0,035 мг етинілестрадіолу.

#### Вплив препарату Норколут® на інші лікарські засоби

Прогестагени можуть впливати на метаболізм інших лікарських засобів. Відповідно у плазмі та в тканинах їх концентрації можуть підвищуватися (наприклад, циклоспорин), або знижуватися (наприклад, ламотриджин). З огляду на клінічні дані припускають, що етинілестрадіол пригнічує кліренс субстратів CYP1A2, що, у свою чергу, викликає слабке (наприклад, при застосуванні теофіліну) або помірне (наприклад, при застосуванні тизанідину) підвищення їхніх плазматичних концентрацій.

## Фармакодинамічні взаємодії

Під час клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували лікарські засоби для лікування інфекції вірусного гепатиту С (ВГС), що містять омбітасвір/паритапревір/ритонавір та дасабувір, із рибавирином або без нього, було виявлено підвищення рівня трансаміназ (АЛТ [аланінамінотрансферази]) більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми. Це відбувалося значно частіше у жінок, які застосовували лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, зокрема і комбіновані гормональні контрацептиви (КГК). Також у разі лікування глекапревіром/пібрентасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром спостерігалось підвищення рівня АЛТ у жінок, які приймали лікарські засоби, що містять етинілестрадіол, такі як КГК (див. розділ «Протипоказання»). Прийом лікарського засобу Норколут® можна відновити через 2 тижні після завершення терапії за схемою застосування комбінованих препаратів.

Застереження: для виявлення можливих лікарських взаємодій слід враховувати інформацію, що міститься в інструкціях для медичного застосування інших препаратів, які застосовуються одночасно.

### **Особливості застосування.**

Для попередження вагітності необхідно застосовувати негормональні методи контрацепції (бар'єрні).

*Додаткові застереження у зв'язку з частковим перетворенням норетистерону в етинілестрадіол.*

Норетистерон метаболізується частково в етинілестрадіол, тобто з кожного міліграма норетистерону / норетистерону ацетату, що приймається перорально, формується кількість етинілестрадіолу, що дорівнює пероральній дозі для людини приблизно 4–6 мкг (див. розділи «Фармакокінетика»).

З огляду на часткове перетворення норетистерону в етинілестрадіол передбачається, що застосування лікарського засобу Норколут® може зумовлювати фармакологічні ефекти, подібні до таких при застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів (КПК). Тому слід брати до уваги загальні застереження щодо застосування КПК, наведені нижче.

Перш ніж розпочати або продовжити лікування препаратом Норколут®, слід провести індивідуальну оцінку співвідношення ризик/користь, якщо існують або посилюються будь-які з нижчеописаних порушень / факторів ризику.

### *Судинні порушення*

#### Венозна тромбоемболія (ВТЕ).

Застосування комбінованих гормональних контрацептивів (КГК) підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) у пацієнтів, які приймають їх, порівняно з тими, хто не приймає ці препарати.. Ризик розвитку ВТЕ при застосуванні різних КГК варіюється залежно від типу прогестагену, який вони містять. З огляду на поточні дані застосування КГК, що містять такі прогестагени, як левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, пов'язане з нижчим ризиком виникнення ВТЕ.

За рік приблизно у 5–7 із 10000 жінок, які приймають КГК, що містять левоноргестрел, норгестимат або норетистерон, розвинеться тромб.

Призначаючи КГК, слід уважно вивчити наявні у жінки фактори ризику, особливо фактори ризику розвитку ВТЕ, та зіставити ризики застосування різних лікарських засобів. КГК протипоказані, якщо у жінки є будь-які серйозні фактори ризику утворення тромбу.

Слід негайно припинити лікування у разі появи симптомів, що характерні для тромбоемболічних ускладнень. Доцільність терапії слід повторно оцінити перед її відновленням.

На тлі застосування статевих гормонів імовірність розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень значно збільшується у жінок з додатковими факторами ризику, особливо множинними (див. таблицю 1).

Лікарський засіб Норколут® протипоказаний жінкам із множинними факторами ризику, на підставі яких її можна віднести до групи високого ризику розвитку венозного тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, ризик буде більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором — у такому разі слід враховувати загальний ризик розвитку ВТЕ. Норколут® не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик оцінюється як негативне (див. розділ «Протипоказання»).

Загальновизнаними факторами ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) є:

Таблиця 1

#### Фактори ризику розвитку ВТЕ

| Фактор ризику                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Примітка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ожиріння (індекс маси тіла [ІМТ] більше 30 кг/м <sup>2</sup> ).                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ризик значно підвищується при збільшенні ІМТ.<br>Особливо потребує уваги при наявності інших факторів ризику.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Гривала іммобілізація, велике оперативне втручання, будь-яка операція на нижніх кінцівках або на органах малого тазу, нейрохірургічні втручання або великі травми.<br><br>Примітка: тимчасова іммобілізація, включаючи повітряний переліт більше 4 годин, також є фактором ризику ВТЕ, особливо для жінок з іншими факторами ризику. | У таких випадках рекомендується припинити застосування пластиру/таблеток/кільця (у разі планового оперативного втручання – не менше ніж за 4 тижні) і не відновлювати застосування раніше ніж через 2 тижні після повного відновлення рухової активності. Щоб уникнути небажаної вагітності, необхідно застосовувати інші методи контрацепції. Якщо прийом лікарського засобу Норколут® не був припинений заздалегідь, розглядають необхідність проведення антитромботичної терапії. |
| Обтяжений сімейний анамнез (випадки венозних тромбоемболій у братів, сестер або батьків, особливо у відносно молодому віці — до 50 років).                                                                                                                                                                                           | Якщо виникає підозра про спадкову схильність, жінка повинна бути направлена на консультацію до фахівця до прийняття рішення про використання будь-яких статевих гормонів.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Інші стани, пов'язані з ВТЕ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Рак, системний червоний вовчак, гемолітико-уремічний синдром, хронічне запальне захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинна анемія.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

-

Симптомами тромбозу глибоких вен (ТГВ) можуть бути:

- одnobічний набряк ноги та/або стопи або ділянки уздовж вени на нозі;
- біль або підвищена чутливість у нозі, що може відчуватися тільки при стоянні або ходьбі;
- відчуття жару в ураженій нозі; почервоніння або зміна кольору шкіри на нозі.

Симптомами тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) можуть бути:

- раптова задишка з невідомої причини або прискорене дихання;
- раптовий кашель, можливо з кров'ю;
- гострий біль у грудній клітці;
- переднепритомний стан або запаморочення;
- часте або неритмічне серцебиття.

Деякі з цих симптомів (наприклад задишка, кашель) є неспецифічними і можуть бути помилково прийняті за більш поширені або менш тяжкі захворювання (наприклад, інфекції дихальних шляхів).

Інші ознаки оклюзії судин можуть включати: раптовий біль, набряк та незначне посиніння кінцівок.

У разі оклюзії судин ока симптомом може бути нечіткість зору без больових відчуттів, яка може прогресувати до втрати зору. Іноді втрата зору розвивається майже миттєво.

Артеріальна тромбоемболія (АТЕ).

Епідеміологічні дослідження асоціюють застосування статевих гормонів з підвищеним ризиком розвитку артеріальної тромбоемболії (інфаркт міокарда) або порушення мозкового кровообігу (наприклад, транзиторна ішемічна атака, інсульт). Артеріальна тромбоемболія може призводити до летальних наслідків.

Фактори ризику розвитку АТЕ

Ймовірність розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень або порушення мозкового кровообігу при застосуванні статевих гормонів зростає у жінок із факторами ризику (див. таблицю 2). Лікарський засіб Норколут® протипоказаний жінкам з одним серйозним фактором ризику або множинними факторами ризику розвитку АТЕ, на основі яких її можна віднести до групи високого ризику розвитку артеріального тромбозу (див. розділ «Протипоказання»). Якщо жінка має більше одного фактора ризику, зростання ризику буде більшим, ніж сума ризиків, асоційованих із кожним окремим фактором, тому слід враховувати загальний ризик. Норколут® не слід призначати, якщо співвідношення користь/ризик оцінюється як негативне (див. розділ «Протипоказання»).

## Фактори ризику розвитку АТЕ

| Фактор ризику                                                                                                                                 | Примітка                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Збільшення віку                                                                                                                               | Особливо понад 35 років.                                                                                                                                                                                                                 |
| Паління                                                                                                                                       | Жінкам слід рекомендувати відмовитися від паління, якщо вони бажають застосовувати будь-які статеві гормони або КГК. Жінкам віком від 35 років, які не відмовилися від паління, слід наполегливо рекомендувати інший метод контрацепції. |
| Артеріальна гіпертензія                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ожиріння (індекс маси тіла [ІМТ] більше 30 кг/м <sup>2</sup> )                                                                                | Ризик значно підвищується при збільшенні ІМТ. Особливо потребує уваги при наявності у жінок додаткових факторів ризику.                                                                                                                  |
| Обтяжений сімейний анамнез (випадки артеріальної тромбоемболії у братів, сестер або батьків, особливо у відносно ранньому віці — до 50 років) | При підозрі на спадкову схильність жінка повинна бути направлена на консультацію до фахівця щодо призначення будь-яких статевих гормонів.                                                                                                |
| Мігрень                                                                                                                                       | Підвищення частоти або тяжкості перебігу мігрені під час застосування статевих гормонів (що може бути провісником порушення мозкового кровообігу) може стати обґрунтуванням для негайного припинення застосування препарату.             |
| Інші стани, асоційовані з небажаними реакціями з боку судин                                                                                   | Цукровий діабет, гіпергомоцистемія, вади клапанів серця і фібриляція передсердь, дисліпопротеїнемія та системний червоний вовчак.                                                                                                        |

Симптоми АТЕ

Жінки повинні бути поінформовані про те, що в разі виникнення симптомів їм слід звернутися за невідкладною медичною допомогою і повідомити медичному працівнику про застосування лікарського засобу Норколут®.

Симптомами порушення мозкового кровообігу можуть бути:

- раптові слабкість або оніміння обличчя, ноги або руки, особливо односторонні;
- раптові порушення ходи, запаморочення, втрата рівноваги або координації;
- раптова сплутаність свідомості, порушення мовлення або розуміння;
- раптові погіршення зору на одне або обидва ока;
- раптовий сильний або тривалий головний біль без визначеної причини;
- втрата свідомості або непритомність із судомами або без.

Тимчасовість симптомів свідчить про транзиторну ішемічну атаку (ТІА).

### Симптомами інфаркту міокарда (ІМ) можуть бути:

- біль, дискомфорт, тиск, тяжкість, відчуття стискання або розпирання у грудях, руці або за грудиною;
- дискомфорт з іррадіацією у спину, нижню щелепу, горло, руку, шлунок;
- відчуття переповнення шлунка, порушення травлення або ядуха;
- посилене потовиділення, нудота, блювання або запаморочення;
- сильна слабкість, тривога або задишка;
- швидке або неритмічне серцебиття.

### Пухлини

Описані поодинокі випадки доброякісних пухлин печінки і ще рідше – випадки злоякісних пухлин у пацієнтів, які приймали гормональні речовини, що входять до складу лікарського засобу Норколут®. В окремих випадках ці пухлини призводили до внутрішньочеревних кровотеч, що загрожували життю.

Якщо у жінок, які отримують КПК, виникає сильний біль у верхній частині живота, наявні ознаки збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревної кровотечі, необхідно дослідити печінку на наявність пухлини.

### Рак шийки матки.

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.

### Рак молочної залози.

Метааналіз 54 епідеміологічних досліджень вказує на незначне підвищення відносного ризику ( $BP = 1,24$ ) 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 виникає 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 зумовлене 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

Пацієнткам, хворим на діабет, слід перебувати під ретельним наглядом лікаря.

У поодиноких випадках може виникнути хлоазма, насамперед у жінок із хлоазмою у період вагітності в анамнезі. Жінкам, схильним до появи хлоазм, слід уникати перебування на сонці або під ультрафіолетовими променями під час прийому препарату.

При гострому порушенні зору, екзофтальмі, диплопії або мігрені слід виключити набряк диска зорового нерва або ураження сітківки.

Пацієнткам із депресією в анамнезі слід перебувати під пильним контролем лікарів. Необхідно припинити прийом препарату, якщо депресія прогресуватиме.

Прогестагени можуть спричиняти затримку рідини. З обережністю призначати пацієнткам з епілепсією, при мігрені, астмі, серцевій дисфункції.

При застосуванні КПК у жінок із гіпертригліцеридемією або з її наявністю в сімейному анамнезі можливий підвищений ризик розвитку панкреатиту.

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 у період 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.

Екзогенні естрогени можуть викликати або посилювати симптоми спадкового та набутого ангіоневротичного набряку.

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

Хвороба Крона та виразковий коліт асоціюються з прийомом комбінованих пероральних

контрацептивів.

### *Медичне обстеження, огляд та консультація лікаря*

Перед початком або відновленням лікування препаратом, жінці необхідно пройти повне медичне обстеження, у тому числі і гінекологічний огляд: слід врахувати вимоги розділів «Протипоказання» та «Особливості застосування». Особливу увагу слід приділяти при тривалому застосуванні препарату у таких випадках: серцево-судинні та ниркові захворювання, астма, епілепсія, схильність до тромбозу, гепатит, дисфункція нирок.

Медичний огляд, включаючи обстеження органів таза, слід періодично повторювати під час лікування. Частота та тип цих досліджень залежать від індивідуальних особливостей кожної окремої жінки, але в обов'язковому порядку вони повинні включати вимірювання артеріального тиску, дослідження молочних залоз, органів черевної порожнини та тазових органів, а також цитологічне дослідження шийки матки.

### Необхідно якомога швидше звернутися до лікаря у таких випадках:

- будь-які зміни у стані здоров'я, особливо зазначені в цій інструкції;
- стиснення у грудній клітці;
- необхідність використовувати інші лікарські засоби (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій»);
- тривала іммобілізація або потреба у хірургічному втручанні (у випадку планового хірургічного втручання принаймні за 6 тижнів до операції);
- незвично надмірна вагінальна кровотеча.

### Причини негайного припинення лікування

*Якщо з'явилися можливі ознаки тромбозу, використання таблеток слід припинити, негайно звернутися за медичною допомогою:*

- незвичний кашель;
- відчуття болю і стиснення у грудній клітці, незалежно від того, чи віддається він у ліву руку;
- задишка;
- первинна поява сильного головного болю і мігрені або збільшення частоти незвично сильної мігрені;
- часткова або повна втрата зору або диплопія;
- невиразне мовлення;
- раптові порушення слуху, запаху або смаку;
- запаморочення або втрата свідомості;
- слабкість або оніміння у будь-якій частині тіла;

- сильний біль або набряк ніг.

*Необхідно також припинити використання таблеток і негайно звернутися за медичною допомогою у наступних випадках:*

- поява жовтяниці, розвиток гепатиту (неіктричного);
- важкий генералізований набряк;
- високий артеріальний тиск;
- вагітність.

Необхідно проконсультуватися з лікарем, якщо наявна будь-яка із зазначених нижче умов або погіршується стан у період застосування препарату. Лікар визначить переваги та ризики початку або продовження застосування лікарського засобу та встановить, чи є потреба ретельного моніторингу:

- куріння;
- цукровий діабет;
- ожиріння;
- недавній тромбоз/емболія;
- наявність в анамнезі тромбозу (венозна тромбоемболія у рідного брата або батька у відносно ранньому віці);
- наявність в анамнезі раку молочної залози;
- наявність в анамнезі або наявність хлоазми (плями жовтувато-коричневої пігментації на шкірі, особливо на обличчі). У разі такої пігментації слід уникати тривалого впливу сонячного випромінювання або ультрафіолетового випромінювання;
- наявність в анамнезі депресії.

#### *Вплив на результати лабораторних тестів*

Прийом прогестагенів може впливати на результати деяких лабораторних методів дослідження.

Наявні дані про вплив комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) на результати лабораторних досліджень, включаючи біохімічні показники печінки, щитовидної залози та параметрів згортання крові.

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

#### *Попередження стосовно допоміжних речовин.*

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам зі спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози чи галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Дослідження репродуктивної токсичності засвідчили ризик вірилізації жіночих ембріонів при прийомі високих доз під час розвитку зовнішніх статевих органів. Окрім цього, епідеміологічні дослідження засвідчили, що при прийомі підвищених доз цей ризик є досить значним у людей. Норколут® може спричинити вірилізацію жіночих ембріонів, якщо його приймати впродовж періоду соматичної статевої диференціації, що характеризується чутливістю до гормонів (починаючи з 45-го дня вагітності). Окрім зазначеного вище, в результаті досліджень не було отримано інших ознак тератогенного впливу.

При поновленні застосування статевих гормонів слід враховувати підвищений ризик ВТЕ в післяпологовому періоді.

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

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

Не відзначався вплив препарату на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами.

### ***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 прийом 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 пролактиновою, яку слід виключити перед початком застосування лікарського засобу Норколут®.

Лікар призначає препарат, що містить естрогени (наприклад, протягом 14 днів), перш ніж буде розпочато застосування лікарського засобу Норколут®. Після цього приймати по 1 таблетці лікарського засобу Норколут® 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 лікарського засобу Норколут® 2 рази на добу з 16-го по 25-й день циклу.

## Ендометріоз

Лікування розпочинати між 1-м і 5-м 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 менше 4-6 місяців. При безперервному щоденному застосуванні препарату овуляція і менструація зазвичай відсутні. Після завершення гормональної терапії настає кровотеча відміни.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

## Передозування.

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

## Побічні реакції.

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

Такі небажані явища були зареєстровані у пацієнтів, які приймали норетистерон, хоча причинно-наслідковий зв'язок не завжди міг бути підтверджений. Нижче наведені побічні реакції за класами MedDRA системи органів. Дані про частоту побічних реакцій базуються на результатах постмаркетингових досліджень та даних наукової літератури.

| Системи органів                                                   | Дуже часті<br>( $\geq 1/10$ ) | Часті<br>( $\geq 1/100$ ,<br><1/10) | Нечасті<br>( $\geq 1/1000$ ,<br><1/100) | Поодинокі<br>( $\geq 1/10000$ ,<br><1/1000) | Рідкісні<br>(<1/10000) |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| З боку імунної системи                                            |                               |                                     |                                         | Реакції гіперчутливості                     |                        |
| З боку нервової системи                                           |                               | Головний біль                       | Мігрень                                 |                                             |                        |
| З боку органів зору                                               |                               |                                     |                                         |                                             | Порушення зору         |
| З боку дихальної системи, органів середостіння та грудної клітини |                               |                                     |                                         |                                             | Задишка                |
| З боку шлунково-кишкового тракту                                  |                               | Нудота                              |                                         |                                             |                        |
| З боку шкіри і підшкірної клітковини                              |                               |                                     |                                         | Кропив'янка, висипання                      |                        |

|                                                     |                                                                        |           |  |  |  |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------|--|--|--|
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз     | Маткові/вагінальні кровотечі, в тому числі кровомазання*. Гіпоменорея* | Аменорея* |  |  |  |
| Порушення загального стану і стану в місці введення |                                                                        | Набряк    |  |  |  |

\* При застосуванні за показанням «Ендометріоз».

Частота невідома (не може бути визначена з наявних даних) (див. детально 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 тромбофлебіту чи симптоми тромбоемболії, відчуття болю і стиснення у грудній клітці, поява жовтяниці, розвиток гепатиту, свербіж шкіри, суттєве підвищення артеріального тиску;
- виникнення або посилення симптомів ангіоневротичного набряку.

Також спостерігалися запаморочення, посилення депресії, біль у животі, холестази.

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

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Препарат зберігати у недоступному для дітей місці!

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер».

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

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