

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название препарата:** НОРКОЛУТ® (NORCOLUT®)

**Международное непатентованное название (МНН):** норэтистерон (norethisterone)

**Форма выпуска:** таблетки

**Состав**

Каждая таблетка содержит:

**Действующее вещество:** 5 мг норэтистерона.

**Вспомогательные вещества:** крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, желатин, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

**Описание**

Плоские круглые таблетки белого или почти белого цвета, с фаской, на одной стороне таблеток – гравировка «NORCOLUT•», на другой – крестообразная риска для деления.

**Фармакотерапевтическая группа:** Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены.

**Код АТХ:** G03DC02

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Норэтистерон является синтетическим прогестагеном, производным 19-нортестостерона, и оказывает схожее с натуральным прогестероном действие, включая угнетение гонадотропинов, подавление овуляции и трансформацию эндометрия. Норэтистерон является прогестином 1 поколения с низкой прогестагенной и незначительной эстрогенной активностью. Он обладает слабыми андрогенными свойствами.

*Фармакокинетика*

*Всасывание*

Норэтистерон хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его абсолютная биодоступность варьирует от 47% до 73%.

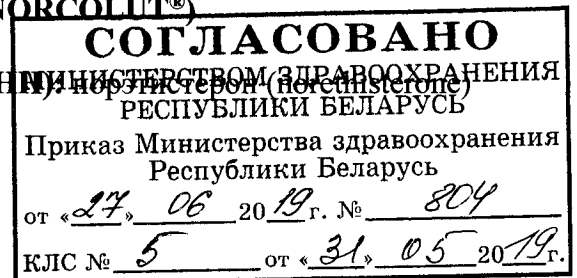
*Распределение и связывание с белками плазмы крови*

Норэтистерон активно связывается с белками: на 61% с альбумином и на 36% с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

*Метаболизм*

Норэтистерон метаболизируется в печени, главным образом путем гидроксилирования под действием СYP3A4.

После деацетилирования норэтистерона ацетата до норэтистерона последний подвергается восстановлению и конъюгации в печени. 5 $\alpha$ -редуктаза играет важную роль в метаболизме норэтистерона. Поскольку норэтистерон частично метаболизируется путем гидроксилирования с участием СYP3A4, ингибиторы и индукторы СYP3A4 могут значительно изменять содержание норэтистерона в системном кровотоке. К наиболее важным метаболитам норэтистерона относится ряд изомеров 5 $\alpha$ -дигидро-норэтистерон и тетрагидро-норэтистерон, которые выводятся главным образом в виде глюкуронидов.



Норэтистерон и некоторые из его метаболитов подвергаются конъюгации 17 $\beta$ -гидроксильной группой. У женщин в постменопаузе были выявлены низкие концентрации этинилэстрадиола после приема внутрь относительно больших доз норэтистерона ацетата или норэтистерона. На основании AUC, определенных для этинилэстрадиола и норэтистерона, было показано, что средний коэффициент конверсии норэтистерона к этинилэстрадиолу составил 0,7% и 1,0% при приеме 5 и 10 мг соответственно. Таким образом, эквивалентная доза этинилэстрадиола равна 4–6 мкг на 1 мг перорального норэтистерона или норэтистерона ацетата.

#### *Выведение*

Период полувыведения норэтистерона равен примерно 8–9 ч, время достижения максимальной концентрации около 2 ч (зависит от дозы и одновременного приема эстрогена). Норэтистерон выводится главным образом почками (>50% в виде метаболитов) и через кишечник (20–40% в виде метаболитов).

#### **Показания к применению**

Обильные менструальные кровотечения (меноррагия/гиперменорея), железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, подавление лактации.

#### **Противопоказания**

Норколут не следует применять при наличии перечисленных ниже состояний. Если какое-либо из данных состояний появилось в период применения препарата Норколут, применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Наличие или риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

- Венозная тромбоэмболия – наличие ВТЭ в настоящее время (на фоне антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен [ТГВ] или тромбоэмболия легочной артерии [ТЭЛА]).
- Установленная наследственная или приобретенная предрасположенность к венозной тромбоэмболии, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Лейдена), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С или протеина S.
- Обширные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Высокий риск венозной тромбоэмболии из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности»).

Наличие риска развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ)

- Артериальная тромбоэмболия – наличие артериальной тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих ей состояний (например, стенокардия).
- Нарушение мозгового кровообращения – наличие инсульта в настоящее время или в анамнезе или предшествующих ему состояний (например, транзиторная ишемическая атака, ТИА).
- Установленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальной тромбоэмболии, например, гипергомоцистеинемия и антитела к фосфолипидам (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).
- Наличие в анамнезе мигрени с очаговой неврологической симптоматикой.
- Высокий риск развития артериальной тромбоэмболии из-за многочисленных факторов риска (см. раздел «Меры предосторожности») или наличия одного серьезного фактора риска из нижеперечисленных:
  - сахарный диабет с сосудистыми проявлениями
  - тяжёлая артериальная гипертензия

- тяжелая форма дислипотеинемии
- Панкреатит, связанный с тяжелой гипертриглицеридемией, в настоящее время или в анамнезе.
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе до нормализации функциональных проб печени.
- Опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе.
- Установленные или предполагаемые злокачественные новообразования, зависящие от половых стероидов (например, новообразования половых органов или молочной железы).
- Кровотечение из влагалища неясного генеза.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Идиопатическая желтуха или тяжелый кожный зуд во время беременности.
- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.

Противопоказано применение препарата Норколут в комбинации с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### **Беременность**

Применение препарата Норколут во время беременности не показано.

Поскольку исследования репродуктивной токсичности показали риск маскулинизации плодов женского пола при применении норэтистерона в высоких дозах в период формирования наружных половых органов, необходимо отметить, что Норколут может приводить к развитию признаков вирилизации плодов женского пола при его применении в течение гормон-чувствительной фазы соматической дифференциации половых органов. В исследованиях не было получено других свидетельств тератогенного действия.

#### **Период грудного вскармливания**

Сообщения о случаях применения норэтистерона в период грудного вскармливания, а также данные эпидемиологических исследований отсутствуют. Следует избегать применения норэтистерона в период грудного вскармливания.

#### **Способ применения и дозы**

*При обильных менструальных кровотечениях (меноррагии/гиперменорее):* рекомендуется принимать по 15 мг/сут норэтистерона с 5 по 26 день менструального цикла.

*При железисто-кистозной гиперплазии эндометрия:* рекомендуется принимать по 10–15 мг норэтистерона ежедневно в течение 6–12 дней с 16 дня цикла.

*Подавление лактации:* схема применения норэтистерона для подавления лактации описана ниже в таблице 1а и таблице 1б:

Таблица 1а. Схема дозирования препарата Норколут для предупреждения лактации

| День приема препарата | При прерывании беременности в течение 16–28 нед. | При прерывании беременности в течение 28–36 нед. |
|-----------------------|--|--|
| 1–й день              | 15 мг (3 таблетки)                               | 15 мг (3 таблетки)                               |
| 2–й день              | 10 мг (2 таблетки)                               | 10 мг (2 таблетки)                               |
| 4–7–й дни             | 5 мг (1 таблетки)                                | 10 мг (2 таблетки)                               |

Таблица 1б. Схема дозирования препарата Норколут для прекращения лактации:

| День приема препарата<br>(день после родов) |                    |
|---|--------------------|
| 1–3–й дни                                   | 20 мг (4 таблетки) |
| 4–7–й дни                                   | 15 мг (3 таблетки) |
| 8–10 дни                                    | 10 мг (2 таблетки) |

Особые группы пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек*

Исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью не проводились.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Исследования с участием пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Исследования с участием пациентов пожилого возраста (>65 лет) не проводились.

*Дети*

Имеются ограниченные данные, поэтому применение препарата Норколут у детей не показано.

Способ применения

Для приема внутрь.

**Побочное действие**

В следующей таблице представлены краткие данные по нежелательным эффектам норэтистерона.

| Системно–органный класс  | Нежелательные реакции  |
|--|--|
| Нарушения со стороны иммунной системы  | Анафилактические реакции, гиперчувствительность                    |
| Нарушения со стороны психики   | Депрессия  |
| Нарушения со стороны нервной системы   | Головокружение, головная боль, мигрень                             |
| Нарушения со стороны органа зрения   | Нарушение зрения   |
| Нарушения со стороны сосудов   | Эмболия сосудов мозга, тромбоз сосудов мозга, тромбоз глубоких вен |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Тромбоэмболия легочной артерии                                     |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Боль в животе, тошнота, рвота                                      |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             | Холестатическая желтуха  |

|   |  |
|---|--|
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                              | Акне, алопеция, хлоазма  |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Боль в конечности  |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы                    | Аменорея, дисменорея, нарушения менструального цикла, «прорывное» кровотечение, увеличение молочных желез, болезненность молочных желез, чувствительность молочных желез, выделения из половых путей, боль в молочных железах, киста яичника |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения                           | Отеки  |
| Лабораторные и инструментальные данные                                    | Увеличение массы тела  |

#### Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях

Сообщения о предполагаемых нежелательных лекарственных реакциях, получаемые после регистрации лекарственного средства, крайне важны. Это позволяет обеспечить непрерывный контроль соотношения пользы и риска применения лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях, используя национальную систему отчетности.

#### **Передозировка**

Не сообщалось о развитии серьезных побочных эффектов после приема маленькими детьми высоких доз пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон. Передозировка может вызвать тошноту, у женщин может развиваться кровотечение «отмены».

Специфического антидота нет, лечение должно быть симптоматическим.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

##### Способность других лекарственных средств оказывать влияние на норэтистерон

##### *Антибиотики*

Рифампицин, рифабутин и производные рифампицина могут активировать метаболизм прогестинов и снижать содержание норэтистерона в сыворотке крови за счет индукции ферментов печени.

##### *Противоэпилептические средства*

Противоэпилептические средства увеличивают клиренс прогестинов за счет индукции ферментов, снижая таким образом их эффект. Окскарбазепин, карбамазепин, эсикарбазепин, клобазам, перампанел, примидон, топирамат, руфинапид, фелбамат, ламотриджин, фенитоин и фосфенитоин уменьшают содержание норэтистерона.

##### *Противовирусные препараты*

Такие антиретровирусные препараты, как ингибиторы протеазы (например, лопинавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, неврапин), могут снижать содержание прогестинов в сыворотке крови. Ряд противовирусных препаратов (рибавирин, дарунавир, эфавиренз, фосампренавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, телапревир), по-видимому, ускоряют метаболизм прогестагенов, поэтому могут снижать эффективность норэтистерона. В противоположность упомянутым выше антиретровирусным препаратам следующие средства могут увеличивать содержание прогестинов в сыворотке крови: атазанавир, кобицистат, боцепревир и трипранавир.

*Противогрибковые средства*

Гризеофульвин может снижать эффективность прогестагенов, а вориконазол может увеличивать концентрацию прогестинов в сыворотке крови.

*Другие препараты*

Некоторые ретиноиды, гипогликемические, противорвотные, противомаларийные и противоопухолевые средства могут снижать эффект прогестинов (например, ликсисенатид, эксенатид, метрелептин, ацитретин, фосапрепитан, апрепитант, артеметер, бексаротен, бригаиниб, иксазомиб). Секвестранты желчных кислот, колесевелам, прукалоприд, сугамадекс, лумакафтор, мифепристон, улипристал, микофенолат и лесинурад могут также снижать концентрацию прогестинов в сыворотке крови.

Такие ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, как финастерид и дутастерид, могут подавлять метаболизм норэтистерона.

Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), бозентан, деферазирокс, митотан, сарилумаб, силтуксимаб и тоцилизумаб могут уменьшать сывороточную концентрацию субстратов СYP3A4, в результате чего возможно изменение содержания норэтистерона в сыворотке крови.

Одновременное применение ламотриджина и прогестинов может приводить к снижению концентраций ламотриджина в плазме крови, в результате чего возможно снижение эффективности ламотриджина.

Способность норэтистерона оказывать влияние на другие лекарственные средства

Прогестины могут уменьшать терапевтическое действие антикоагулянтов. В частности, потенциальные протромботические эффекты некоторых прогестинов и комбинированных прогестин-эстрогенных препаратов могут нейтрализовать антикоагулянтное действие варфарина и фенидиона.

Прогестины могут усиливать тромбогенное действие С1-ингибиторов, транексамовой кислоты и помалидомида.

Норэтистерон может снижать терапевтическое действие гипогликемических средств.

Норэтистерон может повышать сывороточную концентрацию вориконазола. Прогестины могут усиливать гепатотоксическое действие циклоспорина.

Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него может увеличивать риск повышения АЛТ (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

*Лабораторные тесты*

Применение половых стероидов может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрации (транспортных) белков в плазме крови, например, глобулина, связывающего кортикостероиды и фракций липидов/липопротеинов, параметры углеводного обмена, а также свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно остаются в пределах нормального диапазона лабораторных значений.

**Меры предосторожности**

До начала лечения необходимо провести тщательное гинекологическое обследование, обследование молочных желез и исключить онкологические заболевания.

*Медицинское обследование*

До начала применения препарата Норколут следует собрать полный анамнез (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление, провести физикальное обследование, руководствуясь информацией о противопоказаниях и особых указаниях и мерах предосторожности. Медицинское обследование должно включать измерение артериального давления, обследование молочных желез, органов брюшной полости, внутренних и наружных половых органов, взятие мазка со слизистой шейки матки и проведение соответствующих лабораторных исследований. Частота и характер данного обследования должны основываться на соответствующих руководствах и адаптироваться для конкретной женщины.

Этинилэстрадиол является активным метаболитом норэтистерона, поэтому необходимо также учитывать общие предосторожности, относящиеся к применению этинилэстрадиола. При наличии какого-либо из перечисленных ниже состояний или факторов риска применение препарата Норколут следует немедленно прекратить.

*Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)*

Применение любого комбинированного гормонального контрацептива (КГК) повышает риск ВТЭ у пациенток, принимающих их, по сравнению с теми, кто не принимает данные препараты. Разные КГК имеют различный риск ВТЭ, который зависит от типа входящего в их состав прогестагена. Имеющиеся на настоящий момент данные показывают, что КГК, содержащие прогестагены, левоноргестрел, норэтистерон или норгестимат, имеют самый низкий риск развития ВТЭ.

Из 10 000 женщин, которые принимают комбинированный гормональный контрацептив, содержащий левоноргестрел, норэтистерон или норгестимат, примерно у 5–7 в год разовьется тромбоз.

Согласно рекомендациям Европейского Агентства по Лекарственным Средствам (ЕМА), при назначении КГК следует тщательно рассматривать имеющиеся у каждой конкретной женщины факторы риска, особенно риска ВТЭ, а также разницу между препаратами с точки зрения риска ВТЭ. КГК противопоказаны женщинам с любыми серьезными факторами риска, которые приводят к высокому риску образования тромбов.

Риск ВТЭ повышен у пациенток с ВТЭ в анамнезе или диагностированными тромбофилическими состояниями. Применение стероидных гормонов может увеличивать данный риск.

Если у пациентки появились симптомы, указывающие на тромбоэмболические осложнения лечение должно быть немедленно прекращено. Перед продолжением терапии необходимость в ней следует оценить заново.

Общепризнанными факторами риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) являются:

**Таблица: Факторы риска развития ВТЭ**

| Фактор риска   | Примечание   |
|--|--|
| Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м <sup>2</sup> ) | С повышением ИМТ риск существенно возрастает. Очень важно учитывать наличие также других факторов риска. |
| Длительная иммобилизация, обширное оперативное           | В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение КГК (пластыря/таблеток/вагинального                |

|  |  |
|--|--|
| вмешательство, любые оперативные вмешательства на нижних конечностях или тазовых органах, нейрохирургические операции или обширные травмы  | кольца) (в случае планового оперативного вмешательства – не менее чем за 4 недели) и не возобновлять его до истечения 2 недель после полного восстановления подвижности. Чтобы избежать нежелательной беременности следует использовать другой метод контрацепции. Если прием препарата Норколут не был прекращен заранее, следует рассмотреть вопрос проведения антитромботической терапии. |
| Примечание: временная иммобилизация, включая авиаперелеты продолжительностью >4 часов, также может стать фактором риска развития ВТЭ, в особенности у женщин с другими факторами риска |  |
| Отягощенный семейный анамнез (случаи венозной тромбоэмболии у ближайших родственников – брата, сестры, родителя, особенно в относительно молодом возрасте, т. е. до 50 лет).           | При подозрении на наследственную предрасположенность женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения о применении любого КГК.   |
| Другие состояния, ассоциированные с ВТЭ  | Рак, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.  |
| С увеличением возраста   | Особенно после 35 лет.   |

Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен и тромбофлебита поверхностных вен в развитии или прогрессировании тромбоза вен.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии во время беременности и особенно в первые 6 недель послеродового периода (информацию по беременности и лактации см. в разделе 4.6).

Если пациентка уже принимает антикоагулянты, необходимо тщательно оценить риск и преимущества терапии прогестагенами.

### **Симптомы ВТЭ (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)**

Женщины должны быть информированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомами тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут быть:

- односторонний отек ног и/или ступней, или отек вдоль вены ноги;
- боль или болезненность в ноге, которые ощущаются только в положении стоя или во время ходьбы;
- повышение температуры пораженной ноги; покраснение или изменение цвета кожи ноги.

Симптомами тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) могут быть:

- внезапно начавшаяся беспричинная одышка или частое дыхание;
- внезапный кашель без очевидной причины, возможно с кровью;
- острая боль в груди;
- выраженная дурнота или головокружение;



– частое или неритмичное сердцебиение.

Некоторые из приведенных симптомов (например, одышка, кашель) неспецифичны и могут быть ошибочно приняты за более распространенные или менее тяжелые состояния (например, инфекционные заболевания дыхательных путей). Другими признаками окклюзии сосудов могут быть: внезапная боль, отек и слабовыраженная синюшность конечности.

При окклюзии сосудов глаза симптомы могут варьировать от размытости зрения (без болевых ощущений) до (при прогрессировании) его потери. В отдельных случаях практически сразу может развиться потеря зрения.

Артериальные тромбоземболические состояния.

### **Факторы риска развития АТЭ**

Риск развития артериальной тромбоземболии или нарушений мозгового кровообращения при применении КГК возрастает у женщин с факторами риска (см. таблицу). Норколут противопоказан женщинам с одним серьезным фактором риска или множественными факторами риска развития АТЭ, которые подвергают ее высокому риску развития артериального тромбоза (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у женщины более одного фактора риска может сложиться ситуация, при которой риск повышается в большей степени, чем при простом суммировании отдельных факторов: в таком случае следует учитывать общий риск. Если соотношение польза/риск расценивается как неблагоприятное, от назначения КГК следует отказаться (см. раздел «Противопоказания»).

**Таблица: Факторы риска развития АТЭ**

| <b>Фактор риска</b>  | <b>Примечание</b>  |
|--|--|
| С увеличением возраста   | Особенно после 35 лет.   |
| Курение  | Женщинам, желающим принимать КГК, рекомендуется отказаться от курения. Женщинам старше 35 лет, не отказавшимся от курения, настоятельно рекомендуется выбрать другой метод контрацепции.   |
| Артериальная гипертензия   |  |
| Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м <sup>2</sup> )   | С повышением ИМТ риск существенно возрастает. Это особенно важно для женщин с дополнительными факторами риска.   |
| Отягощенный семейный анамнез (случаи артериальной тромбоземболии у ближайших родственников – брата, сестры, родителя, особенно в относительно раннем возрасте, т. е. до 50 лет). | При подозрении на наследственную предрасположенность женщина должна быть направлена на консультацию к специалисту до принятия решения о применении любого КГК.                             |
| Мигрень  | Повышение частоты или степени тяжести мигрени во время применения КГК (что может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) могут стать причиной немедленной отмены препарата. |
| Другие состояния, ассоциированные с нежелательными сосудистыми явлениями.  | Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, клапанный порок сердца и фибрилляция предсердий, дислиппротеинемия и системная красная волчанка.  |



### Симптомы АТЭ

Женщины должны быть информированы о том, что в случае возникновения симптомов им следует обратиться за неотложной медицинской помощью и сообщить медицинскому работнику о применении КГК.

Симптомами нарушения мозгового кровообращения могут быть:

- внезапная слабость или онемение лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела;
- внезапные затруднения при ходьбе, головокружение, потеря равновесия или координации;
- внезапно возникшая спутанность сознания, нарушение речи или понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном или в обоих глазах;
- внезапная, выраженная или длительная головная боль без известных причин;
- потеря сознания или обморок с судорогами или без.

Временный характер симптомов позволяет предположить транзиторную ишемическую атаку (ТИА).

Симптомами инфаркта миокарда (ИМ) могут быть:

- боль, чувство дискомфорта, давление, тяжесть, ощущение стеснения или переполнения в груди, в руке или за грудиной;
- чувство дискомфорта с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, горло, руку, желудок;
- ощущение переполнения, нарушение пищеварения или удушье;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- крайняя степень слабости, тревожность или одышка;
- частое или неритмичное сердцебиение.

### *Опухоли печени*

Сообщалось о развитии в редких случаях доброкачественных, и еще в более редких случаях злокачественных опухолей печени у женщин, принимавших гормональные препараты. В отдельных случаях эти опухоли приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. При появлении сильной боли в верхней части живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения необходимо провести дифференциальный диагноз с опухолью печени и при необходимости отменить препарат.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать прекращения приема препарата Норколут до нормализации показателей функции печени.

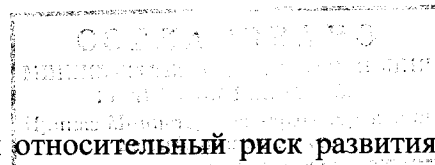
Рецидив холестатической желтухи, впервые возникший во время беременности или при предыдущем приеме половых стероидных гормонов, требует прекращения приема препарата Норколут.

### *Рак шейки матки*

Наиболее значимым фактором риска рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. По данным некоторых эпидемиологических исследований, длительный прием половых гормонов может еще больше увеличить данный риск, но до сих пор имеются противоречия относительно того, в какой степени эти данные обусловлены действием искажающих факторов, например, сексуального поведения.

### *Рак молочной железы*

Эпидемиологические исследования показали, что на фоне приема препаратов, содержащих



половые гормоны, у женщин несколько повышается относительный риск развития рака молочной железы. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема половых гормонов. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин в возрасте до 40 лет, дополнительное число диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих препараты половых гормонов в настоящий момент, или принимавших эти препараты ранее, невелико по отношению к общему показателю риска развития рака молочной железы. В этих исследованиях не была доказана причинно-следственная связь. Рак молочной железы, выявленный у женщин, когда-либо получавших подобные препараты, как правило, характеризуется меньшей клинической распространенностью по сравнению с опухолями, диагностированными у женщин, никогда их не принимавших.

#### *Гиперлипидемии*

Эстрогены могут несколько повышать содержание триглицеридов, поэтому у женщин с гипертриглицеридемией или указаниями на нее в семейном анамнезе может быть повышен риск панкреатита.

#### *Повышение артериального давления*

Хотя у многих женщин, принимающих препараты половых гормонов, было отмечено небольшое повышение артериального давления, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако, в случае продолжающейся клинически значимой артериальной гипертензии на фоне приема препарата Норколут целесообразно отменить прием норэтистерона и начать лечение артериальной гипертензии.

Хотя гормон-индуцированная артериальная гипертензия встречается нечасто, важно ее выявлять, поскольку женщины с артериальной гипертензией, принимающие препарат Норколут, могут иметь повышенный риск ИМ и инсульта в сравнении с теми, кто не принимает данный препарат.

#### *Депрессия*

Депрессивное настроение и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов (см. раздел «Побочное действие»). Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует посоветовать обратиться к своему врачу в случае появления изменений настроения и депрессивных симптомов, в том числе, вскоре после начала лечения.

Прогестины могут вызывать или усиливать симптомы депрессии в некоторых группах женщин, в том числе у тех, кто имеет указания на предменструальный синдром или перепады настроения в анамнезе. Поэтому рекомендуется частое наблюдение пациенток с депрессией и отмена препарата при возобновлении депрессии в тяжелой степени.

#### *Метаболизм углеводов*

Хотя эстрогены и прогестагены могут влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, данные в пользу необходимости изменения схемы лечения у пациенток с сахарным диабетом, принимающих половые гормоны, отсутствуют. Показатели метаболизма углеводов должны тщательно оцениваться у всех пациенток с сахарным диабетом до лечения и регулярно на фоне лечения.

#### *Другое*

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут провоцировать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Применение экзогенных гормонов может способствовать развитию хлоазмы, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам, склонным к развитию хлоазмы, в период приема препарата Норколут следует минимизировать воздействие солнца или ультрафиолетового излучения.

Эстрогены и прогестагены могут вызывать задержку жидкости. Особую осторожность следует проявлять при назначении норэтистерона пациенткам с состояниями, которые могут усугубляться под действием этого фактора: эпилепсией, мигренью, астмой, нарушениями функции сердца и почек.

В научной литературе приводятся противоречивые данные относительно роли экзогенных гормонов в развитии воспалительных заболеваний кишечника (болезни Крона, неспецифического язвенного колита). Однако следует рассмотреть вопрос отмены препарата Норколут при сохранении симптоматики, несмотря на стандартную терапию.

Если менструальные кровотечения не наступают на фоне применения препарата Норколут, или если пациентка желает отложить менструацию при наличии особых обстоятельств, необходимо исключить беременность до приема очередного курса лечения.

Сообщалось о развитии или ухудшении как во время беременности, так и на фоне приема экзогенных гормонов следующих состояний (однако связь с приемом половых гормонов не доказана): желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; камни в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; малая хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, обусловленная отосклерозом.

#### *Повышение АЛТ*

В ходе клинических исследований с участием пациентов, получающих лекарственные препараты, содержащие омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с рибавирином или без него, повышение активности трансаминазы (АЛТ) более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы (ВГН) отмечалось гораздо чаще у женщин, получавших препараты, содержащие этинилэстрадиол (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, тотальная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

#### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами**

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. На основании фармакологических эффектов норэтистерона можно предположить, что данный препарат не оказывает влияния на данные способности.

#### **Упаковка**

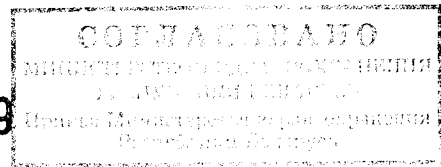
10 таблеток в блистере из ПВХ-пленки и алюминиевой фольги.  
Два блистера в картонной коробке с приложенной инструкцией по применению.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

НД РБ

526 - 2019



**Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Информация о производителе**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

**Компания, представляющая интересы производителя и заявителя**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)