

1.19 Инструкция по применению лекарственного средства для потребителей

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата:
НОРКОЛУТ® NORCOLUT®

Международное непатентованное название:
Норэтистерон (Norethisterone)

Лекарственная форма: 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

Прогестагены

Код АТХ: G03D C02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Норэтистерон является прогестагеном. Он способствует переходу стадии пролиферации эндометрия в стадию секреции. Норэтистерон ингибирует секрецию гонадотропинов гипофиза, что в свою очередь предотвращает созревание фолликулов и наступление овуляции.

Фармакокинетика

Всасывание

Норэтистерон хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Вследствие метаболизма в стенке кишечника и в печени, его биодоступность составляет 50-77%; норэтистерон подвергается значительному метаболизму при первом прохождении через печень.

Распределение

После приема 0,5 мг, или 1 мг, или 3 мг норэтистерона максимальная концентрация в плазме составляет 2-5 нг/мл, или 5-10 нг/мл, или 30 нг/мл, соответственно, при измерении через 0,5-4,0 часа после приема препарата.

При назначении в комбинации с этинилэстрадиолом возможно увеличение концентрации препарата в плазме, которая возрастает в случае многократного приема до достижения равновесного состояния. Это, в основном, обусловлено связыванием норэтистерона с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСНГ) и замедлением его метаболизма.

Date: 18/11/15
Application: _____
Date: 18/11/15

Биотрансформация

Наиболее важные метаболиты норэтистерона включают несколько изомеров 5 α -дигидронорэтистерона и тетрагидронорэтистерона, которые выделяются главным образом в виде конъюгатов с глюкуроонидами. Норэтистерон и некоторые его метаболиты конъюгированы за счет 17 β -гидроксигруппы.

Элиминация

Сывороточная концентрация норэтистерона характеризуется двухфазным снижением. В первой фазе средний период полувыведения составляет 2,5 часа. Заключительная фаза распределения характеризуется периодом полувыведения около 8 часов. 80% метаболитов, образующихся в печени, выводятся с мочой.

Показания к применению

Предменструальный синдром, мастодиния, расстройства цикла, сопровождающиеся укорочением секреторной фазы, дисфункциональные маточные кровотечения, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, эндометриоз.

Противопоказания

Норколут не должен назначаться при наличии любого из состояний, перечисленных ниже. Если любое из перечисленных состояний развилось в период приема Норколута, прием препарата следует немедленно прекратить.

1. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата.
2. Известная или предполагаемая беременность.
3. Лактация.
4. Идиопатическая венозная тромбоэмболия в настоящем или в прошлом (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий).
5. Артериальный тромбоз в настоящем или в прошлом (напр. стенокардия, инфаркт миокарда).
6. Наличие предвестников тромбоза (в настоящее время или ранее) (напр. транзиторная ишемическая атака, стенокардия).
7. Высокий риск венозного или артериального тромбоза.
8. Наличие приступов мигрени с очаговым неврологическим дефицитом.
9. Сахарный диабет с сосудистыми осложнениями.
10. Наличие тяжелых поражений печени в настоящем или прошлом до полного восстановления её функции.
11. Предшествующие или существующие опухоли печени (доброкачественные или злокачественные).
12. Известные, существовавшие в прошлом или подозреваемые гормон-зависимые новообразования, включая рак молочной железы.
13. Идиопатическая желтуха или тяжелый кожный зуд в прошлом во время беременности.
14. Маточные кровотечения неустановленной этиологии.
15. Нелеченная гиперплазия эндометрия.

Препарат не предназначен для применения у детей.

С осторожностью

При длительном применении следует проявлять повышенную осторожность в следующих случаях: заболевания сердечно-сосудистой системы и почек; бронхиальная

астма; эпилепсия; предрасположенность к тромбозам, гепатит, нарушения функции печени.

Обязательный объем медицинского обследования перед назначением норэтистерона включает оценку АД, молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, а также цитологического исследования шейки матки.

Терапия норэтистероном должна быть немедленно прекращена в следующих случаях:

- Развитие головных болей по типу мигрени или учащение необычно сильных головных болей.
- Внезапные расстройства восприятия (например, нарушения зрения или слуха).
- Первые признаки тромбоза или симптомы тромбоэмболии, чувство боли и стеснения в груди.
- За шесть недель до планируемого оперативного вмешательства, а также в случае длительной иммобилизации.
- Возникновение желтухи или ухудшение функции печени, развитие безжелтушной формы гепатита, кожного зуда.
- Значительное повышение артериального давления.
- Беременность.

Если какой-либо из перечисленных далее факторов риска присутствует или возникает во время применения препарата Норколут, индивидуальная оценка риск/польза должна быть сделана до начала лечения или продолжения приема препарата Норколут.

Сосудистые нарушения

По результатам эпидемиологических исследований сделан вывод, что применение оральные эстрогенов / прогестагенов, содержащих ингибиторы овуляции, связано с увеличением числа тромбоэмболических осложнений. Таким образом, следует иметь в виду возможность их развития, в особенности в том случае, если в анамнезе присутствуют тромбоэмболические заболевания.

Если у пациента наблюдаются симптомы, указывающие на развитие тромбоэмболических осложнений, следует немедленно прекратить прием препарата Норколут. Пересмотреть необходимость лечения необходимо прежде, чем продолжить применение препарата Норколут.

Общепризнанные факторы риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) включают:

1. Эпизоды ВТЭ или отягощенный семейный анамнез (ВТЭ у брата, сестры или родителей в относительно молодом возрасте).
2. Возраст.
3. Ожирение.
4. Системная красная волчанка (СКВ).
5. Длительная иммобилизация.
6. Обширное оперативное вмешательство.
7. Тяжелые травмы.

Пациенты с эпизодами ВТЭ в прошлом или с наличием тромбофилических расстройств имеют повышенный риск развития ВТЭ. Лечение данным препаратом может увеличить этот риск.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»

РЕЦЕНЗИОННОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ АКАДЕМИКА НАУК ГЕОРГИЯ ПАВЛИШВИЛИ

Дата: 18.11.15

Applicant: _____

Date: 18.11.15

Эпизоды тромбозов в прошлом или семейный анамнез тромбозов или рецидивирующего самопроизвольного аборта должны быть изучены для исключения предрасположенности к тромбозам.

Если тщательная оценка тромбофилических факторов не была выполнена или начато лечение антикоагулянтами, использование прогестагенов у этих пациентов противопоказано. У пациентов уже принимающих антикоагулянты, риск и польза от терапии прогестагеном должны быть взвешены.

Риск ВТЭ может временно увеличиваться при длительной иммобилизации, тяжелой травме или серьезной операции. Как и у всех больных после обширных оперативных вмешательств, особое внимание должно быть уделено профилактическим мероприятиям по предотвращению ВТЭ. Если предполагается длительная иммобилизация при плановой операции, особенно в абдоминальной или ортопедической хирургии на нижних конечностях, необходимо рассмотреть вопрос о приостановке прогестагенотерапии за 4-6 недель до операции. Лечение не должно быть возобновлено до тех пор, пока пациент полностью не восстановит двигательную активность.

Гиперлипидемия

Женщины с гипертриглицеридемией, или семейным анамнезом гипертриглицеридемии могут иметь повышенный риск развития панкреатита при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Женщины с гипертриглицеридемией имеют повышенный риск развития артериальных поражений. Вместе с тем, нет необходимости в рутинном скрининге всех женщин, принимающих КОК.

Новообразования

В редких случаях сообщалось о доброкачественных опухолях, и еще реже, о злокачественных опухолях печени у лиц, принимающих гормональные препараты, аналогичные содержащимся в Норколуте.

В отдельных случаях эти опухоли привели к опасным для жизни внутрибрюшным кровотечениям. В случае жалоб на боли в верхней части живота, увеличение печени или при проявлении признаков внутрибрюшного кровотечения, следует исключить опухоль печени, а препарат должен быть отменен.

Другие предостережения

Норэтистерон может влиять на углеводный обмен. Параметры углеводного обмена необходимо тщательно контролировать у всех пациенток больных сахарным диабетом до и во время лечения.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин, с ранее развивавшейся хлоазмой беременных. Женщинам со склонностью к хлоазме следует свести к минимуму воздействие солнца или ультрафиолетового излучения во время лечения норэтистероном. Пациенты, которые имели эпизоды депрессии, должны тщательно наблюдаться. Лечение препаратом Норколут должно быть прекращено, если депрессия повторяется в тяжелой форме.

В каждом случае развития острого нарушения зрения, ~~миопии~~ ~~близорукости~~ ~~дальнозоркости~~ или мигрени следует исключить отек диска зрительного нерва или поражение сетчатки до того, как продолжить лечение препаратом Норколут.

Date

18.11.75

Прогестагены могут вызвать задержку жидкости. Особое внимание должно быть уделено при назначении препарата Норколут больным со следующими заболеваниями:

- Эпилепсия
- Мигрень
- Астма
- Заболевания сердца
- Нарушение функции почек.

Дополнительные меры, связанные с частичным метаболизмом норэтистерона в этинилэстрадиол.

После приема внутрь, норэтистерон частично метаболизируется в этинилэстрадиол в итоговой дозе эквивалентной около 4-6 мкг этинилэстрадиола на 1 миллиграмм перорального норэтистерона или норэтистеронацетата.

В связи с частичной конверсией норэтистерона в этинилэстрадиол, назначение Норколута как ожидается, приведет к фармакологическим эффектам, аналогичным при приеме КОК. Таким образом, следует принять во внимание следующее:

Артериальная и венозная тромбоэмболия

Венозные тромбоэмболии (ВТЭ)

Эпидемиологические исследования показали, что частота развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин, принимающих оральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов (< 50 мкг этинилэстрадиола), составляет примерно 20 - 40 на 100 000 случаев в год, но эта оценка риска варьирует в зависимости от содержания прогестагена. Для сравнения - у женщин, не принимающих оральные контрацептивы частота составляет 5 - 10 на 100 000 случаев в год. Применение любых комбинированных оральных контрацептивов влечет повышенный риск ВТЭ по сравнению с их неприменением. Это меньше риска возникновения ВТЭ, связанной с беременностью, частота которой оценивается как 60 случаев на 100 000 беременностей. Самый высокий риск ВТЭ существует в течение первого года применения комбинированных оральных контрацептивов или после перерыва в применении с минимальным сроком 1 месяц.

ВТЭ может быть опасной для жизни или может закончиться летальным исходом (в 1-2 % случаев).

ВТЭ в виде тромбоза глубоких вен и / или легочной эмболии, может возникнуть во время применения любых КОК.

Известно, что крайне редко тромбоз может возникать в других кровеносных сосудах, например, в печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых а также в венах и артериях сетчатки при применении КОК. Нет единого мнения относительно того, связано ли развитие этих осложнений с применением КОК.

Общие симптомы ВТЭ включают в себя:

- Сильную боль в икре одной ноги, отек голени
- Внезапную одышку, боль в груди.

Применение комбинированных оральных контрацептивов может также увеличить риск возникновения таких заболеваний, как инсульт и инфаркт миокарда, которые являются вторичными артериальными тромбоэмболическими осложнениями.

PHARMACEUTICAL CENTRE OF DRUGS
 PARTISE AFTER ACADEMIC YEAR
 Date: 10.11.17

Общие симптомы артериальной тромбоэмболии включают:

- Внезапную сильную боль в груди, иррадирующую или неиррадирующую в левую руку;
- Внезапный кашель без видимых причин;
- Любую непривычно сильную, продолжительную головную боль, особенно возникающую впервые или состояние постепенно ухудшается, или возникает любой из следующих симптомов:
 - внезапная частичная или полная потеря зрения или двоение в глазах;
 - афазия;
 - головокружение;
 - коллапс с приступами фокальной эпилепсии или без таковых;
 - слабость или очень выраженное внезапное онемение одной стороны или одной части тела.

Факторы риска развития тромбоэмболических осложнений:

- Возраст
- Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²)
- Положительный семейный анамнез (наличие венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у брата, сестры или родителей в относительно молодом возрасте). Если наследственная предрасположенность известна или подозревается, женщина должна обратиться к специалисту за советом, прежде чем принять решение о применении КОК.
- Длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или обширная травма. В этих ситуациях желательно прекратить применение КОК (в случае плановой операции, по крайней мере, за четыре недели заранее), и не возобновлять ранее, чем через две недели после полного восстановления.
- Курение (риск увеличивается при курении и с возрастом, особенно у женщин старше 35 лет)
- Дислиппротеинемия
- Артериальная гипертензия
- Мигрень (увеличение частоты и тяжести приступов мигрени во время приема КОК может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения и, следовательно, основанием для немедленного прекращения приема КОК).
- Пороки клапанов сердца
- Мерцательная аритмия

Другие факторы, вызывающие нарушения кровообращения

Заболевания, при которых нарушается циркуляция крови:

- Сахарный диабет
- Системная красная волчанка (СКВ)
- Гемолитический уремический синдром
- Хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона / язвенный колит)
- Серповидноклеточная анемия.

Биохимические факторы, которые могут указывать на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозным или артериальным тромбозам:

- Резистентность к активированному белку С (APC)
- Гипергомоцистеинемия
- Дефицит антитромбина-III
- Дефицит протеина С

Expert 1 *[Signature]*

Expert 2 *[Signature]*

Date *18.11.15*

Applicant *[Signature]*

- Дефицит протеина S
- Антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт).

Рак шейки матки

Наиболее важным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая инфекция ВПЧ. Некоторые эпидемиологические исследования показали, что длительное использование КОК может в дальнейшем способствовать повышенному риску, однако относительно этого, по-прежнему, нет однозначного мнения из-за наличия вмешивающихся факторов (напр. половое поведение, включая использование барьерных контрацептивов).

Рак молочной железы

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск ($OR = 1,24$) рака молочной железы у женщин, которые в настоящее время используют КОК.

Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема КОК. Поскольку рак молочной железы встречается редко у женщин в возрасте до 40 лет, повышенная частота рака молочной железы у принимающих КОК в настоящее время и в прошлом мала по отношению к риску рака молочной железы в общей популяции. Эти исследования не предоставляют доказательств причинно-следственной связи. Наблюдаемая картина повышенного риска рака молочной железы может быть связана с более ранней диагностикой рака у пользователей КОК, биологическими эффектами КОК или комбинацией того и другого. У лиц, когда-либо принимавших КОК, рак молочной железы диагностируется на более ранних стадиях, нежели у тех пациенток, которые никогда не принимали КОК.

Другие факторы

Артериальное давление

Хотя небольшое увеличение артериального давления было зарегистрировано у многих женщин, принимающих КОК, клинически значимое увеличение является редкостью. Однако, если упорная клинически значимая гипертензия развивается при использовании КОК, целесообразно отменить КОК и начать антигипертензивную терапию. Где сочтено целесообразным, прием КОК может быть возобновлен, если антигипертензивная терапия позволяет достичь целевых значений АД.

Имеются сообщения о том, что болезнь Крона и язвенный колит могут быть связаны с приемом КОК.

Препарат Норколут содержит лактозы моногидрат. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или глюкозно-галактозной мальабсорбцией не должны применять этот препарат.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска врожденных пороков развития плода у женщин, которые до беременности применяли оральные контрацептивы, содержащие норэтистерон. Более поздние исследования не указывают на тератогенный эффект, особенно в отношении аномалий сердца и укорочения конечностей при случайном приеме препарата на ранних сроках

беременности. Норколут не следует применять для вызывания «прорывного» кровотечения в качестве теста на беременность. Норколут не следует применять во время беременности для лечения угрожающего или привычного аборта.

В послеродовом периоде норэтистерон может нарушать лактацию за счет уменьшения количества и снижения качества грудного молока.

Способ применения и дозы

При предменструальном синдроме, мастодинии, расстройства цикла: 5-10 мг (1—2 таблетки) в день начиная с 16-го дня цикла до 25-го дня цикла; возможно в сочетании с эстрогеном.

При дисфункциональных маточных кровотечениях, кистозно-железистой гиперплазии эндометрия (если функциональное происхождение кровотечения подтверждено гистологическим анализом, проведенным в течение предыдущих 6 месяцев): 5-10 мг (1—2 таблетки) в день в течение 6—12 дней. Для предупреждения рецидива: 5-10 мг (1—2 таблетки) в день начиная с 16-го дня цикла до 25-го дня цикла; обычно в сочетании с эстрогеном.

При эндометриозе, аденомиозе: 5 мг (1 таблетка) начиная с 5-го дня цикла до 25-го дня цикла в течение 6 месяцев, или, при непрерывной схеме лечения, следует начинать с 2,5 мг (1/2 таблетки) в день начиная с 5-го дня цикла, а для предотвращения межменструального кровотечения дозу увеличивают на 1/2 таблетки каждые 2—3 недели, на протяжении 4—6 месяцев.

Дети

Препарат не предназначен для применения у детей

Побочное действие

Побочные реакции чаще проявляются в первые месяцы после начала применения препарата Норколут и исчезают при продолжении лечения. Частота возникновения побочных реакций основана на данных постмаркетинговых исследований и литературных источников.

Класс системы органов	Очень частые ≥ 1/10	Частые ≥ 1/100 to < 1/10	Нечастые ≥ 1/1,000 to < 1/100	Редкие ≥ 1/10,000 to < 1/1000	Очень редкие < 1/10,000	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции гиперчувствительности		
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль	Мигрень			Головокружение
Нарушения психики						Усугубление депрессии
Нарушения со стороны органа зрения					Нарушения зрения	

Applicant

Date

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					Одышка	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота				Боль в животе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						Холестаз Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				Крапивница Сыпь		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Маточные/вагинальные кровотечения, включая мажущие выделения* Гипоменорея*	Аменорея*				
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Отеки				

*при назначении по показанию «эндометриоз»

Передозировка

Не было зарегистрировано серьезных негативных последствий после одномоментного приема маленькими детьми внутрь больших доз оральных контрацептивов, содержащих норэтистерон. Передозировка может вызвать тошноту и прорывное кровотечение у женщин. Специального антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Следует с осторожностью назначать вместе с индукторами ферментов, так как они могут усиливать метаболизм препарата Норколут.

Взаимодействия, которые приводят к увеличению клиренса половых гормонов может привести к снижению терапевтической эффективности. Это относится ко многим индукторам печеночных ферментов, в том числе, феноитоину, барбитуратам, примидону, карбамазепину, рифампицину, окскарбазепину и рифабутину. Гризеофульвин также может взаимодействовать с норэтистероном, приводя к нарушениям менструального цикла.

Растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный могут усиливать метаболизм прогестагенов. Прогестагены также могут влиять на метаболизм других препаратов, изменяя их плазменные и тканевые концентрации, например, циклоспорина, метаболизм которого может быть ингибирован.

Использование прогестагенов может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов (например, печеночные пробы, гормоны щитовидной железы и коагуляционные тесты).

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

Норэтистерон не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

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.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

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): 800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

