**ZĀĻU APRAKSTS**

# ZĀĻU NOSAUKUMS

Agnucaston 4 mg

apvalkotās tabletes

# 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 apvalkotā tablete satur 4 mg parastā viteksa augļu sauso ekstraktu (Agni casti fructi extractum siccum 7 – 11 : 1)

Ekstraģents: 70% etanols (tilp.%)

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 1 apvalkotā tablete satur 25 mg laktozes monohidrāta

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

# 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Zilganzaļas, gludas, abpusēji izliektas, apaļas apvalkotās tabletes.

# 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

## 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Izmanto ārstēšanā sievietēm sekojošos gadījumos:

* menstruālā cikla traucējumi;
* mastodīnija, bieži saistībā ar sāpēm (*Mastalgia*);
* premenstruālais sindroms.

**Piezīme:**

Pastāvīgu un neskaidru sūdzību gadījumā nepieciešama medicīniska izmeklēšana.

Agnucaston nedrīkst lietot ļaundabīgu krūts slimību ārstēšanai.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pacientes** | **Reizes deva** | **Dienas deva** |
| Pieaugušas sievietes no 18 gadu vecuma | 1 apvalkotā tablete | 1 apvalkotā tablete |

Lietošanas veids

Norīt, uzdzerot šķidrumu (piemēram, glāzi ūdens). Tabletes lietot nesakošļājot.

Lai sasniegtu optimālu terapeitisku rezultātu, Agnucaston tablešu lietošanu ieteicams turpināt triju mēnešu garumā (arī menstruāciju laikā).

Ja pēc zāļu lietošanas triju mēnešu garumā simptomi ir saglabājušies, vai liekas, ka Agnucaston apvalkoto tablešu iedarbība ir par stipru vai par vāju, jākonsultējas ar ārstu.

## 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuriem ir vai ir bijis audzējs, kas ir jutīgs pret estrogēnu, pirms Agnucaston lietošanas jākonsultējas ar ārstu. Pacientiem, kuri lieto dopamīna agonistus, dopamīna antagonistus, estrogēnus un antiestrogēnus, pirms Agnucaston lietošanas jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.5. apakšpunktu "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi"). Tiek uzskatīts, ka *Vitex agnus castus* augļu bioloģiski aktīvās vielas iedarbojas uz hipofīzes-hipotalāma asi un tālab pacientiem, kam slimības vēsturē ir hipofīzes traucējumi, pirms zāļu lietošanas jākonsultējas ar ārstu. *Vitex agnus castus* augļu lietošana hipofīzes prolaktīna sekrēcijas audzēja gadījumā var maskēt audzēja simptomus.

Īpaša piesardzība jāievēro, ja zāles ir parakstītas krūšu dziedzeru piebriešanas, kā arī menstruālā cikla traucējumu ārstēšanai. Lai izslēgtu jebkādas citas slimības, ir nepieciešama medicīniska izmeklēšana.

Regulējot menstruālo ciklu, var palielināties grūtniecības iestāšanās varbūtība.

Šīs zāles  satur  laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, laktāzes deficit vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Pediatriskā populācija

Šo zāļu lietošana bērniem un pusaudzem līdz 18 gadu vecumam nav atļauta, jo trūkst atbilstošu datu.

## 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā parastā viteksa augļiem var būt dopamīnerģiska un estrogēna iedarbība, nevar izslēgt mijiedarbību ar dopamīna agonistiem un antagonistiem, estrogēniem un estrogēnu aktivitāti nomācošiem līdzekļiem.

## 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekami daudz datu par Agnucaston lietošanu grūtniecēm, kā arī nav veikti pētījumi par toksisku ietekmi uz reproduktīvajām funkcijām dzīvniekiem. Turklāt nav indikāciju zāļu lietošanai pēc grūtniecības iestāšanās, tāpēc Agnucaston nedrīkst lietot (vairs nav jālieto) pēc grūtniecības iestāšanās vai jau esošas grūtniecības gadījumā.

Barošana ar krūti

Reproduktīvo pētījumu dati liecina, ka *Vitex agnus castus* (VAC) augļi var ietekmēt laktāciju, tādēļ barošanas ar krūti laikā nedrīkst lietot Agnucaston apvalkotās tabletes.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem par ietekmi uz auglību.

## 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav datu, ka zāles varētu ietekmēt transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu apkalpošanu.

## 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Var rasties smagas alerģiskas reakcijas ar sejas tūsku, elpas trūkumu un apgrūtinātu rīšanu. Ziņots arī par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumi un nātrene), galvassāpēm, reiboni, kuņģa-zarnu trakta traucējumiem (piemēram, slikta dūša un sāpes vēderā), pinnēm, menstruālā cikla traucējumiem. Blakusparādību sastopamības biežums nav zināms.

Ja radušās pirmās hipersensitivitātes/alerģiskas reakcijas pazīmes, Agnucastonvairs atkārtoti nedrīkst lietot.

**Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām**

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par visām iespējamajām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīga, LV 1003. Tālruņa numurs: +371 67078400, fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

## 4.9. Pārdozēšana

Nav zināma pārdozēšanas iespējamība cilvēkiem.

# 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

## 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi ginekoloģiskie līdzekļi.

ATĶ kods: GO2CX

Ir pierādījumi, ka *Agnus castus* ekstrakts *in vitro* kavē prolaktīna izdalīšanos. Šī nomācošā ietekme uz prolaktīna izdalīšanos tika apstiprināta arī pētījumos ar dzīvniekiem. Vairākos klīniskos pētījumos pierādīts, ka *Agnus castus* ekstrakta lietošanas laikā samazinās nedaudz paaugstināts prolaktīna līmenis sievietēm un stresa dēļ palielināta prolaktīna izdalīšanās (tā sauktā "latentā hiperprolaktinēmija"). *In vitro* pētījumos atklāts, ka laktotropās hipofīzes šūnas mērķa vietā darbojas, izmantojot dopamīnerģiskās darbības principu.

Noskaidrots, ka *Agnus castus* ekstrakta BNO 1095 prolaktīna līmeni samazinošo darbību nodrošina bicikliskie diterpēni. Šīs vielas saistās pie cilvēka dopamīna receptoru 2. apakštipa un kultivētās žurku hipofīzes šūnās samazina prolaktīna izdalīšanos. Šis efekts ir atkarīgs no ekstrakta devas.

Turklāt *in vitro* pētījumos, izmantojot izolētus žurku un cilvēku dzemdes paraugus, *Agnus castus* ekstrakts uzrādīja pretkrampju īpašības. Oksitocīna izraisītās dzemdes muskuļu kontrakcijas tika nomāktas atkarībā no ekstrakta koncentrācijas. Bezšūnu fermentu aktivitātes testā, kā arī šūnu testā, izmantojot cilvēka monocītus, *Agnus castus* ekstrakts nomāc 5-lipoksigenāzi un samazina leikotriēnu izdalīšanos. *In vitro* pētījumā, izmantojot cilvēka perifēro asiņu mononukleārās šūnas (peripheral blood mononuclear cell - PBMC), *Agnus castus* ekstrakts atkarībā no koncentrācijas nomāca tādu lipopolisaharīdu izraisīto iekaisuma citokīnu kā IL-1beta, IL-6, IL-8, MIP1 alfa un TNF alfa izdalīšanos.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Nav veikti pētījumi par farmakokinētiku un biopieejamību, jo ne visas aktīvās vielas ir precīzi zināmas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

**Akūta toksicitāte**

Agnucaston apvalkotās tabletēs esošā *Agnus castus* ekstrakta BNO 1095 toksicitāte ir zema. Lietojot žurkām un pelēm, neviens dzīvnieks nenomira, bet aprēķinātā LD50 deva pārsniedza 2000 mg/kg.

**Subakūtā toksicitāte**

Neklīniskajos standartpētījumos par BNO 1095 atkārtotu devu toksicitāti žurkām tas tika pārbaudīts devā līdz 1000 mg/kg. Ekstraktu lietojot perorāli ilgāk par 4 nedēļām, konstatēja, ka tā līmenis bez novērota blakus efekta (NOAEL - *no-observed-effect-level)* ir 50 mg ekstrakta/kg ķermeņa masas, kas ir aptuveni 120 reizes vairāk par cilvēkam ieteikto devu 4 mg dienā.

## Hroniskā toksicitāte

26 nedēļas lietojot žurkām līdz 1000 mg/kg ekstrakta devas, terapeitisko devu robežās tas neradīja no vielas devas atkarīgas izmaiņas. Šajā pētījumā NOAEL bija 40 mg ekstrakta/kg ķermeņa masas, kas ir aptuveni 97 reizes vairāk par cilvēkam ieteikto devu 4 mg dienā.

**Mutagenitāte**

Genotoksicitātes izvērtēšanai tika izmantotas četras dažādas metodes, un neviena no tām nedeva rezultātus, kas liecinātu par *Agnus castus* ekstrakta BNO 1095 genotoksisku vai hromosomas bojājošu efektu nedz uz izolētām zīdītāju šūnām, nedz dzīvnieka organismu kopumā. Nedz Eimsa testā, nedz kultivētās zīdītāju šūnās (peļu limfomas šūnas) šis ekstrakts neizraisīja mutācijas ne ar metabolisma aktivēšanu, ne bez tās. Perorāli lietots ekstrakts žurkām neizraisīja pastiprinātu DNS sintēzi aknu šūnās, kas pretējā gadījumā varētu liecināt par iespējamo DNS bojājumu labošanu. Lai novērtētu iespējamos hromosomu bojājumus, izmantoja peļu kodoliņu testu. Pēc ekstrakta *in vivo* lietošanas arī šis tests deva negatīvus rezultātus, t.i., hromosomas netiek bojātas.

**Reproduktīvā toksicitāte**

Fertilitātes, reproduktīvās un teratogēnās toksicitātes pētījumi tika veikti ar preparātu Mastodynon, kas satur saskaņā ar homeopātiskās farmakopejas (HAB1) priekšrakstiem ražotu VAC pamatekstraktu un pilnībā līdzinās ekstraktam BNO 1095.

Šos datus var izmantot Agnucaston drošuma raksturojumā. Mastodynon neizraisa nekādu embriotoksicitāti un nav uzrādījis teratogēnu darbību (teratogenitātes pētījumi ar žurkām un trušiem, reproduktivitātes pētījumi ar žurkām). Lietojot žurkām preparātu augļa organoģenēzes periodā vienreiz dienā devā, kas līdz pat 100 reizēm pārsniedz cilvēkam paredzēto Mastodynon tabletes diennakts devu, netika novērota ietekme uz žurkas augļa attīstību. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumi, kas ar Mastodynon tika veikti fertilitātes un teratogenitātes pētījumu ietvaros, neatklāja nevienu nelabvēlīgu produkta ietekmi.

**Kancerogenitāte**

Nav veikti pētījumi par *Agnus castus* ekstrakta iespējamo kancerogēno darbību ilgstošas lietošanas gadījumā.

# 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

## 6.1. Palīgvielu saraksts

Povidons, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, kartupeļu ciete, laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts, talks, titāna oksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigokarmīns (E132), makrogols 6000, polietilakrilāts, metil metakrilāts, trimetil amonija etilmetilakrilāta hlorīds (1 : 2 : 0,2) (Eudragit RL).

## 6.2. Nesaderība

Nav zināma.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

*Agnucaston* apvalkotās tabletes ir iepakotas PVH/PVDH/Al folijas blisteros pa 15 apvalkotajām tabletēm katrā.

Ir pieejami iepakojumi ar 30 un 60 apvalkotajām tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanai

Nav īpašu prasību.

## 7. Reģistrācijas apliecības īpašnieks

BIONORICA SE
Kerschensteinerstrasse 11-15
92318 Neumarkt

Vācija
Tālr.: +49 9181 / 231-90
Fakss: +49 9181 / 231-265
E-pasts: info@bionorica.de

# 8. REĢISTRĀCIJAS apliecībasNUMURS

99-0102

# 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 17. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 16.jūlijs

# 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

##### 09/2021

# Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Latvijas Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē http://www.zva.gov.lv