

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LEGALON®150 mg (Silimarina)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	HPLUS COMERCIO FARMACÉUTICO INTERNACIONAL, Murcia, España.
Fabricante, país:	ALCALA FARMA, S.L, Madrid, España.
Número de Registro Sanitario:	008-18D3
Fecha de Inscripción:	31 de enero de 2018
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Silibinina (equivalente a 196 mg como silimarina)	150,00 mg
Manitol	
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	No requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Indicaciones terapéuticas:

Intoxicación por amanita phalloides

Hepatitis aguda o crónica de origen tóxico.

Usos aprobados por la comisión del ministerio de sanidad alemán: afecciones biliares como [dispepsia biliar], [discinesia biliar], [litiasis biliar], [colelitiasis].

Trastornos hepáticos graves como hepatitis crónica, cirrosis hepática o insuficiencia hepática: como preventivo y paliativo.

Nombre de la droga (partes usadas): frutos libres del vilano.

Otros usos:

Se ha utilizado tradicionalmente para el tratamiento de intoxicaciones por Amanita phalloides, aunque debido a la gravedad de esta intoxicación, se recomienda la administración de silimarina por vía intravenosa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

Precauciones:

USO EN CONDICIONES ESPECIALES (ANCIANOS)

No se han descrito problemas específicos en este grupo de edad.

Las dosis utilizadas son similares a las del adulto.

USO EN CONDICIONES ESPECIALES (NIÑOS)

No se han descrito problemas específicos en este grupo de edad.

USO EN CONDICIONES ESPECIALES (LACTANCIA)

Se desconoce si este medicamento se excreta en cantidades significativas con la leche materna.

USO EN CONDICIONES ESPECIALES (EMBARAZO)

Se han realizado estudios en animales de experimentación utilizando dosis varias veces superiores a las humanas, sin que se hayan registrado efectos embriotóxicos o teratógenos; sin embargo no se han realizado ensayos clínicos en humanos. El uso de este medicamento sólo se acepta en ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se recomienda tomar este medicamento después de las comidas.

El facultativo deberá controlar durante el tratamiento de la litiasis biliar o de la colelitiasis los valores de las transaminasas hepáticas (GOT, GPT y GGT) debido a que por su efecto colagogo/colerético puede producir cólicos biliares.

Contiene manitol, puede provocar un ligero efecto laxante.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ <1/1000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos del Sistema inmunológico				Reacciones alérgicas	
Trastornos gastrointestinales		Gastralgias, diarreas			

Posología y método de administración:

Adultos

La dosis recomendada por vía oral es de 1 cápsula (150 mg) tres veces al día, después de las principales comidas.

El período de tratamiento se establece de 4 a 6 semanas y como dosis de mantenimiento 1 cápsula 2 veces al día, salvo distinto criterio médico.

Población pediátrica:

No hay datos disponibles en este grupo de edad.

Uso en ancianos:

No se han descrito problemas específicos en este grupo de edad.

MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ingerir las cápsulas con un poco de líquido después de las principales comidas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Yohimbina, fentolamina. La silimarina disminuye los efectos de fármacos como la yohimbina o la fentolamina. En caso de administración conjunta, se deben reajustar las dosis de estos medicamentos.

Dextrometorfano, nifedipino, anticoagulantes orales. La silibinina es un inhibidor del citocromo P450 por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de fármacos como el dextrometorfano, el nifedipino o los anticoagulantes orales y aumentar por tanto su actividad terapéutica y sus efectos secundarios.

En ensayos in vitro sobre hepatocitos humanos, se evaluaron los efectos de la silibinina sobre la actividad de los citocromos hepáticos. Los hepatocitos se incubaron con distintos medicamentos en un medio con un 3% de dimetilsulfóxido y un tampón fosfato 0.1 M, y a 37 °C. A los medios de cultivo se les añadió silibinina o placebo a concentraciones de 3.7-300 µM.

Se comprobó que la silibinina apenas presentaba efecto sobre el metabolismo de eritromicina (CYP3A4), clorzoxazona (CYP2E1), fenitoína (CYP2C1), cafeína (CYP1A2) o cumarinas (CYP2A6), con una concentración inhibitoria 50 (CI50) superior a 200 µM. Por otra parte, esta sustancia tenía una gran afinidad por el CYP2D6 (dextrometorfano), pero sus efectos eran moderados (CI50=173 µM). Sí se comprobó sin embargo, que la silibinina era capaz de inhibir claramente el metabolismo de nifedipino (CYP3A4) y warfarina (CYP2C9), a CI50 que rondaban 30-50 µM.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Se han realizado estudios en animales de experimentación utilizando dosis varias veces superiores a las humanas, sin que se hayan registrado efectos embriotóxicos o teratógenos; sin embargo no se han realizado ensayos clínicos en humanos. El uso de este medicamento sólo se acepta en ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

Lactancia:

Se desconoce si este medicamento se excreta en cantidades significativas con la leche materna.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han reportado hasta la fecha.

Sobredosis:

No hay datos disponibles en la bibliografía que recojan casos de sobredosificación con este medicamento.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: A05BA03, Terapia hepática.

Nombre de la droga (partes usadas): Frutos libres del vilano.

Nombre de la droga (descripción)

Es una especie herbácea anual o bisanual, de gran porte, llegando a alcanzar por lo general de 70 a 150 cm de altura. Tiene un tallo erecto del que salen las hojas en diferentes niveles. Las inferiores son pinnatífidas, mientras que las superiores presentan unos lóbulos sinuosos. Estas hojas son glabras y brillantes, con unos márgenes espinosos y de color verde oscuro. En su superficie aparecen unas venas blancas, que le dan a la hoja un aspecto manchado. Tiene unos grandes capítulos florales solitarios y terminales, protegidos por unos tépalos de ápices agudos y espinosos. Las flores son de tipo tubular, con un color púrpura intenso y un ligero aroma.

Los frutos son aquenios pequeños (6-7 mm), arrugados transversalmente y provistos de un vilano largo y blanquecino. Su superficie es muy oscura y presenta unas motas grisáceas. Cerca del vértice del aquenio, donde se inserta el vilano, se observa un anillo de color amarillento.

Hepatoprotector, derivado crománico. La silibinina dihidrogenosuccinato bloquea la captación de amatoxina (principal toxina de la *Amanita phalloides*) por los hepatocitos, con lo que se interrumpe la circulación enteropática de ésta. También reduce la concentración intracelular hepática de toxina.

Hepatoprotector. Derivado crománico. Mecanismo de acción desconocido.

[PROTECTOR HEPATICO]. En ensayos in vitro sobre hepatocitos, se ha comprobado que la silimarina presenta un efecto protector frente a sustancias hepatotóxicas como el tetracloruro de carbono, los lantánidos, la galactosamina o la tioacetamida, y frente a toxinas como la faloidina de *Amanita phalloides*.

Este efecto parece ser debido a una alteración de la permeabilidad de membrana, impidiendo el acceso de las toxinas al interior de las células. Por otra parte la silibinina disminuye la actividad de las células de Kupffer. La silibinina disminuye la producción de radicales superóxido y de óxido nítrico con una concentración inhibitoria 50 (CI50) de 80 μM . También disminuye la síntesis de leucotrienos, al inhibir a la 5-lipooxigenasa con una CI50 de 15 μM . Finalmente, la silibinina presenta unos efectos antioxidantes, disminuyendo el consumo de glutatión y su oxidación.

Además, la silimarina actúa en ensayos in vitro como regenerador hepático. Incrementa la síntesis proteica en el hepatocito al estimular la actividad de la RNA polimerasa I, lo que se traduce en un aumento de la regeneración del parénquima hepático. Parece ser que la silibinina podría actuar como un esteroide, interaccionando directamente con la RNA polimerasa e induciendo la transcripción.

En un ensayo doble ciego, prospectivo y aleatorizado, con una duración de 4 años, se evaluó la eficacia de la silimarina en el tratamiento de la cirrosis hepática. Se seleccionaron 170 pacientes con cirrosis (91 con cirrosis alcohólica y 79 con cirrosis no alcohólica). Se

asignaron aleatoriamente a los pacientes a un grupo tratamiento (87 pacientes) o a un grupo placebo (83 pacientes). Se administraron 140 mg de silimarina o de placebo 3 veces al día. Tras 4 años de empezar el tratamiento, se observó que en el grupo de la silimarina se produjeron 24 muertes (18 de las cuales relacionadas con la hepatopatía), mientras que en el grupo placebo hubo 37 muertes (con 31 de las mismas asociadas a la cirrosis). La tasa de supervivencia a los 4 años fue del $39\pm 9\%$ en el grupo del tratamiento y del $58.9\pm 9\%$ en el grupo placebo. Por lo tanto, quedó demostrado que este flavanolignano disminuía significativamente la mortalidad de los pacientes aquejados de cirrosis hepática.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: La silimarina presenta una pobre biodisponibilidad por vía oral, y sólo accede a sangre el 20-50% de la dosis administrada, sufriendo una importante degradación a nivel gastrointestinal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2018.