

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

SILYMARIN tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 168,35 – 205,76 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt, rafiniran i normiran) iz *Silybum marianum* L. Gaertner, fructus (sikavičin plod) (22–27 : 1) što odgovara 100 mg silimarina izraženo kao silibinin.

Ekstrakcijsko otapalo: aceton 95 % V/V.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: tvrde kapsule sadrže boju azorubine (E122).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

SILYMARIN tvrde kapsule sadrže žućkasto smeđi prašak u želatinskoj kapsuli bijele boje tijela s ljubičastom kapicom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

SILYMARIN kapsule primjenjuju se kao potporna terapija u odraslih za ublažavanje poremećaja funkcije jetre vezano uz sljedeće bolesti i stanja:

- kronični hepatitis B i C
- alkoholna bolest jetre uz prestanak unošenja alkoholnih pića u organizam
- ciroza jetre.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (stariji od 18 godina)

Na početku liječenja i u težim stanjima potrebno je uzimati 2 kapsule dva puta na dan tijekom 8 tjedana, a zatim nastaviti s 1 kapsulom dva puta na dan.

U lakšim stanjima se od početka liječenja preporučuje uzimanje 1 kapsule dva puta na dan.

Liječnik mora odrediti duljinu trajanja terapije ovim lijekom.

Trajanje liječenja ovisi o prirodi, težini i tijeku bolesti.

Ukoliko se simptomi bolesti ne poboljšaju ili se pogoršaju tijekom 15 dana primjene ovog lijeka, potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili ljekarnikom.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena SILYMARIN kapsula u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i učinkovitosti lijeka u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kapsule je potrebno uzeti s malo tekućine, neovisno o obroku.

4.3. Kontraindikacije

SILYMARIN kapsule ne smiju se primjenjivati kod preosjetljivosti na djelatnu tvar lijeka ili druge biljke iz porodice *Asteraceae* (*Compositae*)/glavočike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za vrijeme primjene ovog lijeka nužno je izbjegavati konzumiranje alkohola.

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o učinkovitosti i sigurnosti primjene u ovoj dobnoj skupini.

Ukoliko se simptomi bolesti ne poboljšaju ili se pogoršaju tijekom primjene ovog lijeka, potrebno je posavjetovati se s liječnikom ili ljekarnikom.

Zbog nedostatka dovoljno dokaza koji bi ukazivali na učinkovitost i sigurnost primjene silimarina u trudnica i dojilja ne preporučuje se primjena lijeka u ovoj skupini bolesnika.

SILYMARIN kapsule sadrže boju azorubine (E122) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 23 mg natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Silimarin u uvjetima *in vitro* inhibira katalitičku aktivnost citokrom P450 enzima u koncentracijama koje značajno premašuju one koje se mogu postići u *in vivo* uvjetima.

Stoga, nije za očekivati da ovaj lijek može uzrokovati interakcije s drugim lijekovima putem CYP enzima.

Interakcija se ne može isključiti zbog utjecaja jetrenog enzimskog sustava na razgradnju stranih tvari.

Tijekom uzimanja silimarina, metabolizam drugih lijekova koji se istovremeno uzimaju može biti promijenjen, zbog čega može biti potrebno prilagoditi njihovo doziranje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Ne postoji dovoljno dokaza ili podataka koji bi ukazivali na učinkovitost i sigurnost primjene silimarina u trudnica i dojilja.

Zbog navedenog se ne preporučuje primjena ovog lijeka u trudnica i dojilja.

U trudnica i dojilja SILYMARIN kapsule smiju se primjenjivati samo kada je to strogo indicirano i u dogovoru s liječnikom.

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su razvrstane po organskim sustavima i učestalosti.

Učestalost i klasifikacija nuspojava temelje se na sljedećim vrijednostima:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $<1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $<1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$
Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$
Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: dijareja.
Nepoznato: mučnina.

Poremećaji živčanog sustava

Nepoznato: glavobolja.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

SILYMARIN ima vrlo veliku terapijsku širinu i nema podataka o mogućim toksičnim učincima pri predoziranju.

U slučaju pojave simptoma uslijed predoziranja liječenje se provodi simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na jetru, lipotropici; ATK oznaka: A05BA03

SILYMARIN kapsule su biljni lijek za ublažavanje poremećaja funkcije jetre.

Za hepatoprotektivno djelovanje plodova sikavice odgovorna je skupina flavonoidnih spojeva zajedničkog imena silimarin. Silimarin je smjesa izomera silibina, izosilibina, silidianina i silikristina.

Silimarin djeluje na regulaciju propusnosti stanične i mitohondrijske membrane čime uvjetuje povećanu stabilnost tih membrana kod djelovanja različitih ksenobiotika (otrovi gljiva, različiti lijekovi).

On se specifično veže na receptore smještene u membrani hepatocita te na taj način sprječava vezanje toksičnih tvari kao što su na primjer toksini iz otrovnih gljiva, a isto tako može inhibirati mnoge transportne proteine unutar membrane. Navedeni učinci zajedno s antiperoksidativnim svojstvima silimarina čine ga prikladnim u liječenju jatrogenih bolesti te bolesti koje nastaju kao posljedica djelovanja različitih toksina na jetru.

Silimarin potiče enzime koji sudjeluju u izgradnji i razgradnji lipida stanične membrane. Između ostalog utvrđeno je da silimarin sprječava lipidnu peroksidaciju inhibicijom lipooksigenaze. Sličnom inhibicijom prostaglandin-sintetaze silimarin smanjuje stvaranje prostaglandina koji sudjeluju u upalnim procesima u tkivima.

Toksični slobodni radikali nastaju u fiziološkim procesima izmjene tvari. Reakcijom lipida sa slobodnim radikalima započinje lančana reakcija peroksidacije. Silimarin kao hvatač slobodnih radikala može prekinuti lančanu reakciju peroksidacije i na taj način spriječiti oštećenje membrane hepatocita.

Silimarin ne djeluje samo na membranu hepatocita, nego i na staničnu jezgru. On u staničnoj jezgri aktivira polimerazu I koja potiče ribosome na pojačanu transkripciju RNK. Posljedica je ubrzana sinteza ribosoma i povećanje biosinteze bjelančevina. Biosinteza obuhvaća strukturne i funkcijske bjelančevine. Na taj se način ubrzava regeneracija oštećenih hepatocita.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Peroralno primijenjeni silimarin se brzo apsorbira i vršnu koncentraciju u plazmi postiže nakon 1 do 3 sata (t_{max}). Oko 20 do 50% oralne doze lijeka apsorbira se iz probavnog trakta te prolazi opsežnu enterohepatičku cirkulaciju.

Distribucija

U krvi se nalaze slobodni i konjugirani oblici (sulfati, glukuronidi) silibina koji se brzo raspodjeljuju unutar plazme i različitih tkiva. U pokusima *in vitro* je dokazano da se 90- 95% silimarina veže na bjelančevine plazme. Koncentracija silibina u žuči je otprilike 100 puta veća od koncentracije u serumu. Izlučivanje silibina putem žuči nastavlja se kroz 24 sata nakon jednokratne peroralne primjene lijeka. Nije zabilježena akumulacija lijeka kod višestrukog doziranja.

Biotransformacija

Silimarin se metabolizira u jetri putem reakcija I i II faze. Tijekom reakcija konjugacije dolazi do stvaranja sulfata i glukouronida te se 83% ukupnog silimarina nalazi u obliku konjugata u vremenu t_{max} .

Crijeva flora može ponovo razgraditi metabolite pa se silimarin može reapsorbirati i ući u enterohepatičku cirkulaciju.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije silimarina iznosi $6,32 \pm 3,94$ sata. Najveći dio peroralno primijenjene doze izlučuje se putem žuči, dok se manji dio izlučuje putem mokraće i stolice.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci iz farmakoloških i toksikoloških ispitivanja silimarina u pasa, kunića, štakora i miševa (toksičnost jednostrukih i ponavljanih doza, genotoksičnost, karcinogeni potencijal ili utjecaj na reprodukciju), ne ukazuju na moguću opasnost primjene u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol
povidon
karmelozanatrij, umrežena
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
natrijev stearilfumarat
želatina
boja titanijev dioksid (E171)
boja azorubine (E122)
boja indigo carmine (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 kapsula (3x10) u PVC/PVDC//Al blisteru.

60 kapsula (6x10) u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.

Ulica Danica 5, 48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-493353886

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

09.08.1999./28.09.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.09.2020.