

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

silymarin-Loges®

Hartkapsel

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält den Wirkstoff:

177,4 – 240,4 mg Trockenextrakt aus Mariendistel Früchten (*Silybum marianum* (L.) Gaertner, fructus)

entsprechend 108,2 mg Silymarin, berechnet als Silibinin, (HPLC)

Auszugsmittel: Aceton 95 % (V/V)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen, Leberzirrhose und toxischen (durch Lebergifte verursachten) Leberschäden.

Das Arzneimittel ist nicht zur Behandlung von akuten Vergiftungen bestimmt.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene nehmen 3mal täglich 1 Hartkapsel silymarin-Loges® ein.

Die Hartkapsel ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Trinkwasser [200 ml]) morgens, mittags und abends vor den Mahlzeiten einzunehmen. Das Arzneimittel sollte nicht im Liegen eingenommen werden.

silymarin-Loges® soll nicht bei Kindern und Heranwachsenden unter 18 Jahren angewendet werden, da Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit fehlen.

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. In der Packungsbeilage wird der Patient aufgefordert, bei fortbestehenden Beschwerden einen Arzt aufzusuchen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

silymarin-Loges<sup>®</sup> darf nicht bei bekannter Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Mariendistel Früchte und/oder andere Korbblütler sowie einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels eingenommen werden.

Ferner darf das Arzneimittel nicht in der Schwangerschaft und in der Stillzeit angewendet werden, da keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In der Gebrauchsinformation erhält der Patient den Hinweis, dass bei Gelbsucht (hell- bis dunkelgelbe Hautverfärbung, Gelbfärbung des Augenweiß) Rücksprache mit dem Arzt erforderlich ist.

Die Behandlung mit silymarin-Loges<sup>®</sup> ist nur sinnvoll, wenn die Leber schädigenden Ursachen vermieden werden (z.B. Alkohol).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Eine Wechselwirkung durch die Beeinflussung des Fremdstoff abbauenden Enzymsystems der Leber kann nicht ausgeschlossen werden.

Durch Besserung der Leberfunktion unter der Einnahme von silymarin-Loges<sup>®</sup> kann die Metabolisierung von anderen gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln verändert werden, so dass gegebenenfalls die Dosierung angepasst werden muss. Bei gleichzeitiger Einnahme von *silymarin-Loges<sup>®</sup>* und Amiodaron ist nicht ausgeschlossen, dass die antiarrhythmische Wirkung von Amiodaron verstärkt wird.

Humanpharmakologische Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, an deren Metabolisierung vor allem das Isoenzym CYP3A4 und das P-Glycoprotein beteiligt sind, wie z.B. Indinavir und Metronidazol, haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Auch die Beeinflussung anderer Isoenzyme des Cytochrom P450-Enzymsystems kann nicht ausgeschlossen werden.

### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Siehe Abschnitt 4.3. „Gegenanzeigen“.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Keine bekannt.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandler von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Gelegentlich werden gastrointestinale Beschwerden wie z.B. Übelkeit und leicht laxierende Wirkung beobachtet.

Gelegentlich können Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) wie z.B. Exanthem, Pruritus und Dyspnoe auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Vergiftungserscheinungen mit Zubereitungen aus Mariendistel Früchten sind bisher nicht beobachtet worden.

Möglicherweise treten die beschriebenen Nebenwirkungen in verstärktem Maße auf.

# 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Pflanzliches Arzneimittel bei Lebererkrankungen

ATC-Code: A05BP 01

Mit silymarin-Loges<sup>®</sup> wurden keine präparatespezifischen Untersuchungen durchgeführt.

Die Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung von Mariendistel fruchtzubereitungen zugrunde liegen, sind nicht abschließend geklärt. Folgende experimentell untersuchte Mechanismen werden diskutiert:

Silymarin besitzt aufgrund seiner Eigenschaft als Radikalfänger eine antiperoxidative Aktivität. Dadurch wird der pathophysiologische Prozess der Lipidperoxidation, der

verantwortlich ist für die Zerstörung von Zellmembranen, unterbrochen bzw. verhindert.

Zusätzlich erfolgt in bereits geschädigten Leberzellen durch Silymarin eine Stimulierung der Proteinsynthese und eine Normalisierung des Phospholipidstoffwechsels. Insgesamt wird die Zellmembran dadurch stabilisiert und ein Verlust von gelösten Zellbestandteilen (z. B. Transaminasen) aus den Leberzellen erschwert bzw. verhindert.

Tierexperimentell wurde die antitoxische Wirkung von Silymarin in zahlreichen Leberschädigungsmodellen, wie z.B. mit den Giften des grünen Knollenblätterpilzes Phalloidin und Amanitin, mit Lanthaniden, Tetrachlorkohlenstoff, Galaktosamin und Thioacetamid nachgewiesen.

Bestimmte hepatotoxische Substanzen wie z.B. Gifte des Knollenblätterpilzes werden durch Silymarin am Eintritt in die Zelle gehindert. Die Steigerung der Proteinsynthese durch Silymarin beruht auf einer Stimulierung der im Zellkern lokalisierten RNA-Polymerase-I-Aktivität, die zu einer erhöhten Bildung von ribosomaler RNA führt. Als Folge davon werden Struktur- und Funktionsproteine (Enzyme) vermehrt synthetisiert. Insgesamt werden dadurch Reparationskapazität und Regenerationsfähigkeit der Leber erhöht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mit silymarin-Loges<sup>®</sup> wurden keine präparatespezifischen Untersuchungen durchgeführt.

Die Hauptkomponente des Silymarins, das Silibinin, wird aufgrund klinischer Untersuchungen nach der Resorption im Verdauungstrakt überwiegend über die Galle ausgeschieden (>80% der resorbierten Menge). Als Metaboliten sind Glucuronide und Sulfate in der Galle nachgewiesen. Es ist anzunehmen, dass Silibinin nach Dekonjugation reabsorbiert wird und es zu einem enterohepatischen Kreislauf kommt, wie dies tierexperimentell nachgewiesen werden konnte. In Übereinstimmung mit der starken biliären Elimination (Wirkort: Leber) sind die Blutspiegel und die renale Elimination gering. Die Absorptionshalbwertszeit beträgt 2,2 h, die Eliminationshalbwertszeit 6,3 h.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit silymarin-Loges<sup>®</sup> wurden einzelne präparatespezifische Untersuchungen durchgeführt.

Basierend auf konventionellen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie von Silymarin lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Akute Toxizität: Eine Einzeldosis von 500 mg/kg wurde als tolerierbare Höchstdosis (MTD; maximum tolerable dose) in Mäusen für silymarin-Loges<sup>®</sup> bestimmt.

Die orale Applikation von Silymarin bis zu 20 g/kg KG bei Mäusen und 1 g /kg KG bei Hunden, appliziert über eine Schlundsonde, wurde von allen Tieren überlebt. Auch in der 7-tägigen Nachbeobachtungsphase zeigten sich keine Vergiftungssymptome. Die LD50 (orale Applikation) bei Mäusen lag bei > 2,000 mg/kg KG.

Chronische Toxizität: Die chronische Applikation von bis zu 2.500 mg/Tag bei Ratten über 12 Monate bzw. beim Beagle-Hund mit Tagesdosen von bis zu 1.200 mg über 6 Monate ergab keinerlei Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

Genotoxizität: Der Extrakt von silymarin-Loges® zeigte in den durchgeführten in-vitro-Untersuchungen (Ames, mouse lymphoma cell assay) mutagene Eigenschaften. Das Vorhandensein eines mutagenen Potentials konnte jedoch in-vivo im Mikronukleus-Test in Mäusen nicht bestätigt werden.

Reproduktionstoxizität: Untersuchungen zur pränatalen Toxizität bei der Ratte und beim Kaninchen in Tagesdosen von bis zu 2.500 mg/kg bzw. 1.000 mg/kg ließen keinerlei embryonale oder teratogene Effekte erkennen. Prüfungen zur peri- und postnatalen Toxizität verliefen negativ. Eine Beeinflussung der Fertilität konnte bei der Ratte nicht beobachtet werden.

Kanzerogenität: Entsprechende in-vivo-Studien wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (pflanzlich), Gelatine, gereinigtes Wasser, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe: Titandioxid E 171, Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O E 172

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate (im unversehrten Behältnis).

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Kein Hinweis.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC Aluminiumblister, die in Faltschachteln eingeschoben sind. Originalpackungen mit 60 [N2], 100 [N3] und 200 Hartkapseln

Unverkäufliches Muster mit 20 Hartkapseln

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dr. Loges + Co. GmbH  
Schützenstraße 5  
21423 Winsen (Luhe)  
Telefon: 04171 / 707-0  
Telefax: 04171 / 707-125  
e-mail: info@loges.de

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

72228.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

06.01.2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2015

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

**Apothekenpflichtig**