

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Legalon forte**

Hartkapseln

Wirkstoff: Mariendistelfrüchte-
Trockenextrakt**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 Hartkapsel enthält den Wirkstoff:
173,0–186,7 mg Trockenextrakt aus Ma-
riendistelfrüchten (36–44:1)
entsprechend 108 mg Silymarin (HPLC),
entsprechend 140 mg Silymarin (DNPH),
berechnet als Silibinin
Auszugsmittel: Ethylacetat 98 % (V/V)

Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur unterstützenden Behandlung bei chro-
nisch-entzündlichen Lebererkrankungen,
Leberzirrhose und toxischen (durch Leber-
gifte verursachten) Leberschäden. Das Arz-
neimittel ist nicht zur Behandlung von aku-
ten Vergiftungen bestimmt.

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

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Er-
wachsene und Heranwachsende ab 12 Jah-
ren 3 mal täglich 1 Hartkapsel **Legalon
forte** (Mariendistelfrüchteextrakt entspre-
chend 324 mg (HPLC) / 420 mg (DNPH)
Silymarin) ein.

Art und Dauer der Anwendung:

Zum Einnehmen: Hartkapseln unzerkaut mit
etwas Flüssigkeit.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet
der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

In der Gebrauchsinformation wird der Pa-
tient auf folgendes hingewiesen:

Legalon forte darf nicht eingenommen
werden bei bekannter Überempfindlichkeit
gegen Mariendistelfrüchte und/oder andere
Korbblütler sowie einen der sonstigen Be-
standteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In der Gebrauchsinformation wird der Pa-
tient auf folgendes hingewiesen:

Die Arzneimitteltherapie ersetzt nicht die
Vermeidung von leberschädigenden Ursa-
chen (z. B. Alkohol).

Bei Gelbsucht (hell- bis dunkelgelbe Haut-
verfärbung, Gelbfärbung des Augenweiß)
soll ein Arzt aufgesucht werden.

Zur Anwendung von **Legalon forte** bei
Kindern liegen keine ausreichenden Unter-
suchungen vor. Es soll deshalb bei Kindern
unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Mitteln und sonstige Wechsel-
wirkungen**

Keine bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Legalon forte soll wegen nicht ausrei-
chender Untersuchungen in der Schwan-
gerschaft und Stillzeit nicht angewendet
werden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-
tüchtigkeit und die Fähigkeit zum
Bedienen von Maschinen**

Legalon forte hat keinen Einfluss auf die
Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum
Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwir-
kungen werden folgende Kategorien zu-
grunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
Häufig: $\geq 1/100 - < 1/100$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000 - < 1/100$
Selten: $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage
der verfügbaren Daten nicht
abschätzbar

Bei der Anwendung dieses Arzneimittels
werden selten gastrointestinale Beschwer-
den wie z. B. eine leicht laxierende Wirkung
beobachtet.

Sehr selten können Überempfindlichkeits-
reaktionen, z. B. Hautausschlag oder Atem-
not, auftreten.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige
von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,
jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-
zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-
Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**a) Symptome der Intoxikation**

Intoxikationssymptome wurden bisher
nicht beobachtet. Die beschriebenen
Nebenwirkungen können in verstärktem
Maße auftreten.

b) Therapie von Intoxikationen

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.
Es werden symptomatische Maßnahmen
empfohlen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN-
SCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pflanzli-
ches Arzneimittel bei Lebererkrankungen
ATC-Code: A05BA

Die antitoxische Wirksamkeit von Silymarin
wurde tierexperimentell in zahlreichen Le-
berschädigungsmodellen, wie z. B. mit den
Giften des grünen Knollenblätterpilzes Phal-
loidin und Amanitin, mit Lanthaniden, Tetra-
chlorkohlenstoff, Galaktosamin, Thioacet-
amid sowie dem hepatotoxischen Kaltblü-
ter-Virus FV 3, nachgewiesen.

Die therapeutische Wirkung von Silymarin
beruht auf mehreren Angriffspunkten bzw.
Wirkmechanismen:

Silymarin besitzt aufgrund seiner Eigen-
schaft als Radikalfänger eine antioxidative
Aktivität. Dadurch wird der pathophy-
siologische Prozeß der Lipidperoxidation,
der verantwortlich ist für die Zerstörung von
Zellmembranen, unterbrochen bzw. verhin-
dert. Zusätzlich erfolgt in bereits geschä-
digten Leberzellen durch Silymarin eine
Stimulierung der Proteinsynthese und eine
Normalisierung des Phospholipidstoffwech-
sels. Insgesamt wird die Zellmembran da-
durch stabilisiert und ein Verlust von gelö-
sten Zellbestandteilen (z. B. Transaminasen)
aus den Leberzellen erschwert bzw. ver-
hindert.

Bestimmte hepatotoxische Substanzen (Gif-
te 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

Die Hauptkomponente des Silymarins, das
Silibinin, wird aufgrund klinischer Untersu-
chungen nach der Resorption im Verdau-
ungstrakt überwiegend über die Galle
ausgeschieden ($> 80\%$ der resorbierten
Menge).

Als Metaboliten sind Glucuronide und Sul-
fate in der Galle nachgewiesen. Es ist an-
zunehmen, daß Silibinin nach Dekonjuga-
tion reabsorbiert wird und es so zu einem
enterohepatischen Kreislauf kommt, wie
dies tierexperimentell nachgewiesen wer-
den konnte. In Übereinstimmung mit der
starken biliären Elimination (Wirkort: Leber)
sind die Blutspiegel und die renale Elimina-
tion gering. Die Absorptionshalbwertszeit
beträgt 2,2 h, die Eliminationshalbwertszeit
6,3 h.

Nach einmaliger wie mehrmaliger Gabe
therapeutischer Dosen von **Legalon forte**
(3 mal 108,2 mg (HPLC) bzw. 140 mg
(DNPH) Silymarin pro Tag) sind die in der
humanen Galle wieder gefundenen Silibi-
nin-Spiegel gleich. Die Ergebnisse zeigen,
dass Silibinin nicht akkumuliert.

Nach Mehrfachapplikation von 3 mal 108 mg
Silymarin (HPLC) bzw. 140 mg Silymarin
(DNPH) pro Tag wird ein Steady-state der
biliären Elimination erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Silymarin zeichnet sich durch eine ausge-
sprochen geringe Toxizität aus, so daß auch

eine Applikation über längere Zeiträume in der therapeutischen Dosierung unbedenklich ist.

Akute Toxizität

Silymarin erwies sich an Ratten und Mäusen nach einmaliger oraler Applikation als praktisch untoxisch, so daß die LD₅₀ mit > 2000 mg/kg eingestuft werden kann.

Chronische Toxizität

Im Langzeitversuch über max. 12 Monate erhielten Ratten und Hunde oral max. 2500 bzw. 1200 mg Silymarin/kg. Dabei gaben weder die Labordaten noch die pathoanatomischen Befunde Hinweis auf toxische Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Die Untersuchungen an Ratten und Kaninchen zur Fertilität sowie zur prä- bzw. peri- und postnatalen Toxizität ergaben keine unerwünschten Wirkungen auf die unterschiedlichen Stadien der Reproduktion (max. getestete Dosis: 2500 mg/kg). Insbesondere konnte kein teratogenes Potential von Silymarin nachgewiesen werden.

Mutagenität

Die durchgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Silymarin verliefen negativ.

Kanzerogenität

Entsprechende *In-vivo*-Studien an Nagern wurden bisher nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Mikrokristalline Zellulose, Poly-(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid E 171, Eisen(III)-oxid E 172, Eisen(II,III)-oxid E 172.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30 [N 1], 60 [N 2], 100 [N 3], 180 Hartkapseln

Unverkäufliches Muster mit 30 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-27 40
E-Mail: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6713326.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.05.2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt