

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Legalon SIL 528,5 mg
(entsprechend 350 mg Silibinin) Pulver zur
Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Silibinin-C-2',3-bis(hydrogensuccinat), Dinatriumsalz

1 Durchstechflasche mit 598,5 mg Pulver
zur Herstellung einer Infusionslösung enthält:

Arzneilich wirksamer Bestandteil:
528,5 mg Silibinin-C-2',3-bis(hydrogensuccinat), Dinatriumsalz

[entsprechend 476 mg Mono-,bis(hydrogensuccinat), Natriumsalze (HPLC)] entsprechend 350 mg (315 mg HPLC) Silibinin

Nach Rekonstitution mit 35 ml Infusionslösung enthält 1 ml 10 mg (9 mg HPLC) Silibinin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Pulver ist ein beige-farbenes mikrokristallines Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Leberintoxikation durch Knollenblätterpilze.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 20 mg Silibinin pro kg Körpergewicht, verteilt auf 4 Infusionen von jeweils zwei Stunden Dauer unter Beachtung der Flüssigkeitsbilanz. Pro Infusion werden demnach 5 mg Silibinin pro kg Körpergewicht infundiert. Bei einem 70 kg schweren Patienten wird für die Durchführung einer Infusion der Inhalt einer Durchstechflasche (Δ 350 mg Silibinin) benötigt.

Nach einem Intervall von jeweils 4 Stunden wird die gleiche Infusion wiederholt, so dass insgesamt pro 24 Stunden 4 Infusionen erfolgen.

Die Legalon-SIL-Infusionen sollten so früh wie möglich nach der Intoxikation beginnen, auch wenn die endgültige Diagnose einer Pilzvergiftung noch nicht feststeht.

Die Infusionen sind über mehrere Tage so lange fortzuführen, bis die Intoxikationssymptome abgeklungen sind (siehe auch Punkt 4.4).

Art der Anwendung

Die Anwendung erfolgt als intravenöse Infusion.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Extrakorporale Entgiftungsmaßnahmen wie Hämodialyse oder Hämodialyse sollten in den infusionsfreien Intervallen begonnen werden, um die Entfernung von Silibinin aus dem Blutkreislauf möglichst gering zu halten.

Eine strenge Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie der Flüssigkeitsbilanz ist bei den Patienten vorzunehmen. Mit der empfohlenen Tagesdosis von 20 mg Silibinin pro kg Körpergewicht und der entsprechenden Menge Natriumchloridlösung zum Auflösen werden bis ca. 0,36 mmol Natrium pro kg Körpergewicht zugeführt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Silibinin-C-2',3-bis(hydrogensuccinat), Dinatriumsalz liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere und Stillende vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Daten zur Auswirkung von Silibinin-C-2',3-bis(hydrogensuccinat), Dinatriumsalz auf die Fertilität liegen nicht vor.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Hitzgefühl (Flush) während der Infusion (sehr selten), Fieber (Häufigkeit nicht bekannt).

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidot, ATC-Code: V03AX

Der antitoxische Wirkungsmechanismus des Silibinins bei der Knollenblätterpilzvergiftung beruht auf einer Hemmung der Aufnahme der Amatoxine in die Leberzellen und damit einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs von Amatoxinen. Damit wird die aktuelle intrazelluläre Konzentration der Amatoxine – bei gleichzeitiger Nichtbeeinflussung der biliären Elimination der Gifte – und so deren Toxizität reduziert.

Eine Steigerung der Synthesekapazität der Leberzellen wird durch eine Stimulierung der Bildung ribosomaler RNA bewirkt. Als Konsequenz hieraus ergibt sich eine unspezifisch vermehrte Bildung aller zellulären Syntheseprodukte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Während einer 2stündigen Infusion von Legalon SIL ist im Plasma ausschließlich der Silibinin-Ester in unkonjugierter Form nachweisbar. Die Elimination aus dem Blut erfolgt so schnell, dass 3 Stunden nach Infusionsende nur noch geringe Mengen von Konjugaten des Silibinin C-2',3-bis(hydrogensuccinat), Dinatriumsalz und nach Ester-spaltung auch von Silibinin nachweisbar sind. Aufgrund der Blutanalyse ergibt sich also eine rasche Elimination und Metabolisierung des Silibinin C-2',3-bis(hydrogensuccinat), Dinatriumsalz, weshalb die infusionsfreien Intervalle 3–4 Stunden nicht überschreiten sollten bzw. eine Dauerinfusion am geeignetsten erscheint.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im akuten Versuch erwies sich Silibinin-C-2',3-bis(hydrogensuccinat), Dinatriumsalz als praktisch untoxisch, so daß die LD₅₀-Werte nach intravenöser Injektion für Ratten und Mäuse beiderlei Geschlechts > 1000 mg/kg eingestuft werden können.

Bei Ratten und Kaninchen zeigte sich nach intravenöser, intraarterieller oder intramuskulärer Injektion eine gute lokale Verträglichkeit.

In einer subakuten Studie über 4 Wochen wurde der Wirkstoff von männlichen und weiblichen Beagle-Hunden im getesteten Dosisbereich bis 150 mg/kg per Infusionen – abgesehen von einer geringgradigen passageren kreislaufdepressiven Wirkung in der hohen Dosisgruppe – gut vertragen.

In den reproduktionstoxikologischen Untersuchungen an Ratten und Kaninchen führten Dosen bis zu 50 mg/kg zu keinen embryonalen und/oder teratogenen Effekten. Bei höheren Dosen kam es bei Kaninchen

infolge maternaltoxischer Effekte zum Absterben der Frucht.

Die Untersuchungen zur Mutagenität an Mikroorganismen (Ames-Test) und an Säugerzellen in vitro (CHO- und Mouse-Lymphoma-Test) verliefen alle negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Inulin

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 6 Stunden bei 30 °C und 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Braunglas mit einem Stopfen aus Butylkautschuk und einer Aluminiumbördelkappe mit einem Schnappdeckel aus Polypropylen.

Eine Packung enthält: 4 Durchstechflaschen mit je 598,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird mit 35 ml Infusionslösung (z. B. 5%ige Glukose- oder 0,9%ige Natriumchloridlösung) gelöst (1 ml \pm 10 mg Silibinin) und der Infusion zugegeben.

Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare hellgelbe Lösung.

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

4178.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18. April 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 17. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt