

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Legalon Protect Madaus**

Hartkapseln

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

Wirkstoff:

1 Hartkapsel enthält:
86,5–93,3 mg Trockenextrakt aus Marien-
distelfrüchte (36–44 : 1) entsprechend
54,1 mg Silymarin, berechnet als Silibinin
(HPLC);
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 Arzneimittel ist nicht zur Behandlung
von akuten Vergiftungen bestimmt.

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

Soweit nicht anders verordnet, nehmen
Erwachsene und Heranwachsende ab
12 Jahren 3 mal täglich 2 Kapseln *Legalon
Protect Madaus* (Mariendistelfrüchteextrakt
entsprechend 324,6 mg Silymarin) ein.

Art und Dauer der Anwendung:

Hartkapsel unzerkaut mit etwas Flüssigkeit
einnehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet
der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

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

Legalon Protect Madaus darf nicht ein-
genommen werden bei bekannter Über-
empfindlichkeit gegen Mariendistelfrüchte
und/oder andere Korbblütler sowie einen
der sonstigen Bestandteile.

**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 der die Leber schädigenden
Ursachen (Alkohol).

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

Zur Anwendung dieses Arzneimittels 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 Protect Madaus soll wegen
nicht ausreichender Untersuchungen in der
Schwangerschaft und Stillzeit nicht ange-
wendet werden.

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

Legalon Protect Madaus hat keinen Ein-
fluss 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: $\geq 1/100 - < 1/10$
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 ab-
schätzbar

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-
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

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: Pflanz-
liches Arzneimittel bei Lebererkrankungen
ATC-Code: A05BA03

Die antitoxische Wirksamkeit von Silymarin
wurde tierexperimentell in zahlreichen Leber-
schädigungsmodellen, wie z. B. mit den

Giften des grünen Knollenblätterpilzes
Phalloidin und Amanitin, mit Lanthaniden,
Tetrachlorkohlenstoff, Galaktosamin, Thio-
acetamid sowie dem hepatotoxischen Kalt-
blüter-Virus FV3, nachgewiesen.

Die Wirkung von Silymarin beruht auf meh-
reren, experimentell in-vitro und in-vivo un-
tersuchten Angriffspunkten bzw. Wirkme-
chanismen: Silymarin besitzt aufgrund seiner
Eigenschaft als Radikalfänger eine antiper-
oxidative Aktivität.

Dadurch wird der pathophysiologische Pro-
zeß der Lipidperoxidation, der verantwor-
tlich ist für die Zerstörung von Zellmembran-
en, unterbrochen bzw. verhindert. Zusätz-
lich erfolgt in bereits geschädigten Leber-
zellen durch Silymarin eine Stimulierung der
Proteinsynthese und eine Normalisierung
des Phospholipidstoffwechsels. Insgesamt
wird die Zellmembran dadurch stabilisiert
und ein Verlust von gelösten Zellbestand-
teilen (z. B. Transaminasen) aus den Leber-
zellen erschwert bzw. verhindert.

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 Reparatorkapazität 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 aus-
geschieden ($> 80\%$ der resorbierten Menge).
Als Metaboliten sind Glucuronide und Sulfate
in der Galle nachgewiesen. Es ist anzuneh-
men, daß Silibinin nach Dekonjugation reab-
sorbiert wird und es so zu einem enterohe-
patischen Kreislauf kommt, wie dies tierex-
perimentell nachgewiesen werden konnte.
In Übereinstimmung mit der starken biliären
Elimination (Wirkort: Leber) sind die Blut-
spiegel und die renale Elimination gering.
Die Absorptionshalbwertszeit beträgt 2,2 h,
die Eliminationshalbwertszeit 6,3 h.

Nach einmaliger wie mehrmaliger Gabe
therapeutischer Dosen von Legalon (3 mal
140 mg Silymarin pro die) sind die in der
humanen Galle wiedergefundenen Silibinin-
Spiegel gleich. Die Ergebnisse zeigen, daß
Silibinin nicht akkumuliert.

Nach Mehrfachapplikation von 3 mal
140 mg Silymarin/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 unbedenk-
lich ist.

Akute Toxizität

Silymarin erwies sich an Ratten und Mäu-
sen 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 Hinweise 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

Mannitol, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Polysorbat 80, Povidon, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid E 171, Eisen(III)-oxid E 172, Eisen (II- III) -oxid E 172, Natriumdodecylsulfat.

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

Originalpackungen mit 30 N 1, 100 N 3 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

6714159.00.00

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