

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

SILYMARIN BELUPO

100 mg

kapsula, tvrda

silimarin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula tvrda 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: smjesa acetona i vode.

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 BELUPO sadrže žućkasto smeđi prašak u želatinskoj kapsuli bijele boje tijela s ljubičastom kapicom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4. 4. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Za vrijeme primjene ovog lijeka potrebno je izbjegavati konzumiranje alkohola.

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u djece mlađe 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 BELUPO 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 ili 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 bilo kakve 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 na 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 sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4. 9. Predoziranje

SILYMARIN BELUPO 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 BELUPO kapsule, tvrde su biljni lijek za ublažavanje poremećaja funkcije jetre.

Za hepatoprotektivno djelovanje plodova sikovice 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 sprečava 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 sprečava 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 RNA. 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 sustava 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 oralne 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 ponovo razgrađuje metabolite pa se silimarin reapsorbira i ulazi u enterohepatičku cirkulaciju.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije silimarina iznosi $6,32 \pm 3,94$ sata. Najveći dio oralno 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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6. 5. Vrsta i sadržaj spremnika

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

6. 6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6. 7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez liječničkog recepta.

7. PROIZVOĐAČ

Belupo, lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica, Hrvatska

8. PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Belupo, lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica, Hrvatska

9. **NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
10. **BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
04-07.3-2-2492/21 od 29.09.2021. godine
11. **DATUM REVIZIJE TEKSTA**
09. 2021.