

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

SILYMARIN FORTE Belupo
200 mg, filmom obložena tableta
silimarin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 336,70-411,52 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt, rafiniran i normiran) iz *Silybum marianum* L. Gaertner, fructus (sikavičin plod) (22-27:1) što odgovara 200 mg silimarina izraženo kao silibinin.
Ekstrakcijsko otapalo: aceton 95% V/V.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

SILYMARIN FORTE Belupo tablete su žute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija 14 mm x 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SILYMARIN FORTE Belupo tablete primjenjuju 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 1 tabletu dva puta na dan tijekom 8 tjedana, a zatim nastaviti s 1 tabletom jednom na dan.

U lakšim stanjima se od početka liječenja preporučuje uzimanje 1 tablete jednom na dan.

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 ovog lijeka u djece mlađe od 18 godina zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i učinkovitosti lijeka u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

SILYMARIN FORTE tablete potrebno je uzimati cijele s nešto tekućine, neovisno o obroku.

4.3 Kontraindikacije

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati kod preosjetljivosti na djelatnu tvar lijeka ili druge biljke iz porodice *Asteraceae* (*Compositae*)/glavočiike ili neku od pomoćnih tvari.

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. Ukoliko se pojavi žutica ili promjena boje urina ili stolice potrebno je odmah kontaktirati liječnika.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i 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.

Zbog poboljšane funkcije jetre 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 FORTE Belupo tablete 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 sa 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: suha usta, mučnina, nadražen želudac.

Poremećaji živčanog sustava

Nepoznato: glavobolja.

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti (npr. dermatitis, urtikarija, kožni osip, pruritus, anafilaksija, astma).

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 ALIMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Silimarin ima vrlo veliku terapijsku širinu i nema podataka o mogućim toksičnim učincima kod predoziranja.

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

Silimarin je biljni lijek za ublažavanje poremećaja funkcije jetre.

Za hepatoprotektivno djelovanje plodova sikavice 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 može spriječiti apsorpciju toksina u hepatocite, tako što se specifično veže na receptore koji su smješteni na membrani, 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 RNK. 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

Oralno 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 raspođjeljuju 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
natrijev škroboglikolat, vrste A
karmelozanatrij, umrežena
povidon
magnezijev stearat
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hipromeloza
boja titanijev dioksid (E171)
poliakrilat 30 postotna raspršina
makrogol 6000
boja željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka
Lijek čuvajte na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika
30 (2x15) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje
Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Način izdavanja
Bez recepta, u ljekarni.

7. PROIZVOĐAČ
BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica, Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA
Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica, Hrvatska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-2-7332/24 od 04.03.2025.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA
04.03.2025.