

Silimalon

(silimarina + racemetionina)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

70 mg + 100mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SILIMALON®

silimarina + racemetionina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos contendo 70mg de silimarina e 100mg de racemetionina.

Embalagens contendo 10, 20, 30 e 120 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

extrato seco de <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.....	107,692 mg (*)
racemetionina.....	100mg
excipientes (**).....	q.s.p. 1 comprimido revestido

(*) equivalente a 70mg de silimarina

(**) excipientes: fosfato de cálcio, amido, lactose, carmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, povidona, sacarose, goma laca, goma arábica, silicato de magnésio hidratado, carbonato de cálcio, óxido de magnésio e corante eritrosina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Silimalon® (silimarina e racemetionina) está indicado para prevenção e tratamento das agressões tóxicas, metabólicas e infecciosas ao hepatócito. Também está indicado, nas situações que provocam sobrecarga da função hepática, tais como dietas ricas em gordura, ingestão de álcool e medicamentos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em seis estudos clínicos placebo-controlado (n = 50 a 170), pacientes apresentando hepatite / cirrose álcool induzida receberam, pela via oral, 280 – 480 mg de silimarina/dia, por períodos que variaram de

6 meses a 4 anos. Nesses estudos, foi observada redução da bilirrubina total, das enzimas hepáticas e dos níveis séricos dos peptídeos do pró-colágeno tipo III, os quais se encontram aumentados na fibrose hepática; melhora dos padrões histológicos e redução da proliferação de linfócitos e da lipoperoxidação e aumento da atividade da glutatona-peroxidase sérica e da transformação de linfoblastos lectina-induzida. Em estudo com pacientes apresentando diabetes mellitus secundário à cirrose álcool-induzida, os pacientes do grupo-silimarina apresentaram redução dos níveis séricos de glicose e malondialdeído e da insulinemia de jejum, bem como da necessidade diária de insulina exógena, tanto quando comparados ao grupo-placebo, como aos seus índices basais pré-tratamento. No estudo de maior duração, foi observada, também, redução da mortalidade no grupo tratado. Em estudo para a avaliação da eficácia da silimarina sobre a atividade fibrogênica em pacientes com hepatopatias crônicas variadas (n = 277), foi observada, após 4 semanas de tratamento, redução dos níveis séricos dos peptídeos do pró-colágeno tipo III. Em pacientes apresentando hepatite viral A ou B (n = 57), após tratamento com 420 mg de silimarina/dia/3 semanas, foi observada, quando comparados os grupos silimarina e placebo, a normalização dos níveis séricos da bilirrubina (40% vs. 11%, respectivamente) e das enzimas hepáticas (82% vs. 52%, respectivamente). Em outros trabalhos, também com pacientes apresentando hepatite viral, quando comparados os grupos silimarina e placebo, foram observadas reduções dos períodos de hospitalização (23,3 dias vs.30,4 dias, respectivamente) e das complicações associadas à infecção. Em pacientes com história de exposição ocupacional, por períodos de 5 a 20 anos, ao tolueno e/ou xileno ou organofosforados, foi observada melhora da função hepática, redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e aumento do número de plaquetas, após tratamento com a silimarina. Pacientes apresentando hepatite induzida por psicotrópicos apresentaram melhora da função hepática e redução dos níveis séricos de malondialdeído, após tratamento com 800 mg de silimarina/dia/90 dias. As toxinas do cogumelo *Amanita phalloides* inibem a atividade da RNA-polimerase nos hepatócitos, acarretando óbito em 12-24 horas. Pacientes intoxicados por este cogumelo (n = 60) foram tratados com silimarina (20 mg/kg de peso/dia, pela via endovenosa, por 1 ou 2 dias), sendo observado um índice de sobrevivência de 100%.¹

Em metanálise de estudos da racemtionina na colestase intra-hepática, foi observada a redução do prurido e, também, dos níveis séricos da bilirrubina (total e conjugada) e das enzimas alanina-aminotransferase, gama-glutamil-transpeptidase e fosfatase alcalina, demonstrando que racemtionina tem ação não apenas sintomática, mas terapêutica, na colestase.²

Em estudo clínico, randomizado, placebo-controlado, pacientes com diagnósticos confirmados, por exames clínico, hematológicos / bioquímicos e histológico, de cirrose hepática (n = 10), hepatite aguda não-viral (n = 9), hepatite crônica (n = 5) e esteatose hepática (n = 4) foram divididos em grupos tratamento e controle e fizeram uso de 2 comprimidos, três vezes ao dia, de **Silimalon®** (silimarina e racemtionina) ou placebo, respectivamente, por 180 dias. As reavaliações clínicas e laboratoriais,

incluindo dosagens das bilirrubinas (total, direta e indireta), fosfatase alcalina, albumina, protrombina, pseudocolinesterase, gama-glutamiltanspeptidase, transaminases, proteínas totais e eletroforese do soro, foram repetidas a intervalos de 30 dias, durante todo o período do estudo. Ao término do estudo, foi repetida a avaliação histológica. Foi observada melhora significativa, clínica, laboratorial e histológica, do grupo tratado, notadamente nos casos de cirrose hepática e hepatite aguda. Não foram observados eventos adversos, com o uso de Silimalon[®] (silimarina e racemetionina).³

Referências Bibliográficas:

- 1) WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. v.2. pp.300-316.
- 2) Frezza, M. – Metanálisi dei trial terapeutici con ademetionina nel trattamento della colestasi intraepatica. Ann. Ital. Med. Int.; 8(Suppl.): 48S-51S, 1993.
- 3) Moraes, J.B. e Nascimento, R.V. – Ensaio clínico experimental utilizando a associação de silimarina e metionina no tratamento de pacientes portadores de hepatopatias difusas. Âmbito Hospitalar; 11: 57-63, 1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Silimalon[®] (silimarina e racemetionina) tem como princípios ativos a silimarina e a racemetionina. A silimarina é um composto flavonóide polifenólico extraído de frutos do *Silybum marianum L.*, constituído pelas flavolignanas silibina, silidianina e silicristina.

A racemetionina é um aminoácido sulfurado e precursora da S-adenosilmetionina (SAME). A importância da SAME deve-se à sua capacidade de doar grupamentos metila para outras reações, sendo o mais importante agente transmetilante do organismo.

Farmacodinâmica

A silimarina, devido a sua natureza fenólica, tem ação antioxidante, reagindo com diversos radicais livres, inclusive aqueles derivados do oxigênio e da hidroxila; apresenta atividade inibitória sobre várias enzimas, como peroxidases, lipoxigenases e prostaglandina-sintetases, reduzindo a lipoperoxidação e a propagação do processo oxidativo, e promove aumentos da glutathiona hepática total e do percentual de glutathiona reduzida e a expressão da enzima superóxido dismutase.

A silimarina é capaz de estimular a RNA-polimerase I e a síntese do RNAr, aumentando a velocidade de formação do ribossomo e, conseqüentemente, da síntese protéica, o que favorece, também, a síntese e replicação do DNA. Tais ações são de suma importância para a regeneração celular.

A silimarina estimula a atividade da colina-fosfato-citidiltransferase e a síntese da fosfatidilcolina e inibe a síntese da lecitina a partir do catabolismo da colina, protegendo os fosfolipídios e preservando a estabilidade das membranas celulares e microsossomais hepáticas.

A silimarina reduz a produção de lipídios totais e, provavelmente, ative a β -oxidação de ácidos graxos, reduzindo a síntese de triglicerídios.

A silimarina reduz os níveis séricos das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a biossíntese do colesterol, possivelmente por inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A - reductase. Também foi observada redução da concentração do colesterol biliar com o uso da silimarina.

A silimarina auxilia na redução da fibrogênese, por inibição da proliferação das células estreladas e redução da síntese do colágeno tipo I.

A silimarina inibe, dose-dependente, a síntese de leucotrienos (LT), notadamente o LTB₄, por inibição da via da 5-lipoxigenase, e inibe, também, a liberação de histamina, neutrófilo-mediada, de mastócitos, auxiliando na redução dos processos inflamatórios.

Também aumenta a incorporação do [1-¹⁴C]-acetato, proveniente do metabolismo do álcool, aos lipídios e fosfolipídios, prevenindo seu acúmulo nos hepatócitos.

A silimarina pode ser útil na intoxicação pelo paracetamol, por suas ações antioxidante e no aumento da síntese da glutatona. É efetiva na prevenção da hepatotoxicidade causada pelo cogumelo *Amanita phalloides*, provavelmente por bloqueio dos receptores dos peptídeos deste fungo, na superfície das membranas celular e nuclear do hepatócito.

A racemtionina apresenta ação antioxidante, provavelmente por interação de seu grupamento sulfurado com os radicais livres. Ela também aciona o ribossomo para iniciar a translação protéica do RNA mensageiro.

A racemtionina exerce ação lipotrópica, mobilizando os ácidos graxos e prevenindo a deposição destes nos hepatócitos, provavelmente por sua participação, através da SAME, nas reações de transmetilação, transulfuração, no aumento da glutatona e na regulação da permeabilidade da membrana celular.

A SAME reduz a produção do acetaldeído proveniente do metabolismo do álcool, previne a deposição de gordura nos hepatócitos e restabelece os níveis da glutatona, parecendo, então, haver um sinergismo da glutatona – e, conseqüentemente, de sua ação antioxidante – nesta ação antiesteatose.

A SAME atua na transmetilação da fosfatidiletanolamina para a formação da fosfatidilcolina, o principal fosfolipídio da membrana celular e vital para a manutenção da estabilidade desta.

A SAME promove, também, a sulfatação dos ácidos biliares, reduzindo a colestase.

Farmacocinética

A absorção da silimarina, administrada pela via oral, é gastrointestinal.

Estudos experimentais com silibina marcada demonstraram a presença desta na circulação, fígado, pulmões, estômago e pâncreas, meia hora, aproximadamente, após a administração, e, nos demais tecidos, após uma hora.

A concentração plasmática foi mantida por 4 a 6 horas, tanto em animais, como em humanos. No fígado, a silimarina é conjugada com sulfatos e ácido glicurônico. A silimarina conjugada é encontrada no plasma e, em torno de 80% do total da dose administrada, na bile. A forma livre é encontrada no fígado, pulmões, estômago e pâncreas.

Em torno de 2 a 5% do total da silimarina administrada são excretados, in natura, pela urina, o que ocorre por um período de 48 horas.

A excreção biliar da silimarina, como metabólitos (sulfatos e glicuronídeos), tem início 1 hora após a administração e, nas 48 horas, é da ordem de 40 a 45%, do total da dose administrada.

Pela alta concentração biliar e baixa eliminação urinária da silimarina, foi sugerida uma circulação enterohepática, na qual, após ser absorvida no intestino, conjugada no fígado e excretada na bile, sofreria hidrólise pela flora intestinal e seria reabsorvida no intestino. A parte não reabsorvida seria eliminada, in natura, nas fezes.

A concentração da silimarina, livre e conjugada, diminui exponencialmente e a meia-vida de eliminação é de 6 horas.

A racemtionina é absorvida no intestino delgado. Atinge, por transporte ativo, os enterócitos e, no interior destes, participa, já, de alguns processos metabólicos. A parte não metabolizada é transportada para o fígado, pela circulação porta.

No fígado, participa, junto com outros aminoácidos, da síntese protéica ou de outras reações metabólicas, como na formação da SAME, da cisteína, da taurina e de sulfatos. A racemtionina pode, também, ser metabolizada para a formação da D-glicose e do glicogênio.

A racemtionina não metabolizada no fígado é transportada para vários outros tecidos, nos quais participará de reações similares às que ocorrem no fígado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Silimalon[®] (silimarina e racemtionina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outras espécies da Família *Asteraceae*.

Renais crônicos: A sobrecarga de racemtionina pode promover alterações no metabolismo do nitrogênio. Portanto, Silimalon[®] (silimarina e racemtionina) é contraindicado para pacientes portadores de insuficiência renal crônica.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de insuficiência renal crônica.

Crianças: Não foram realizados estudos específicos com crianças, para o estabelecimento da segurança do uso de Silimalon[®] (silimarina e racemetonina) por este grupo. Portanto, Silimalon[®] (silimarina e racemetonina) é contraindicado para crianças.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: Não há advertências ou recomendações especiais para o uso de Silimalon[®] (silimarina e racemetonina) na posologia preconizada. Entretanto, em função da farmacodinâmica da racemetonina, nos tratamentos de longo prazo ou com posologias muito superiores, Silimalon[®] (silimarina e racemetonina) deve ser administrado com cautela e consideração do risco/benefício à pacientes apresentando acidose metabólica, pois a racemetonina atua como acidificante; hiperhomocisteinemia, pois doses de racemetonina que excedam 1 g/dia podem promover aumento da homocisteína sérica, ou que se encontrem em dieta hipoprotéica rigorosa, pois, nesta situação, a racemetonina pode promover depleção da glicina.

Uso durante a gravidez e lactação: Embora seja citado na literatura o uso da silimarina por gestantes, não foram realizados estudos específicos com gestantes e lactantes para o estabelecimento da segurança do uso da silimarina por estes grupos e não há informações sobre sua excreção no leite materno. Portanto, Silimalon[®] (silimarina e racemetonina) só deve ser administrado a gestantes e lactantes em situações nas quais os benefícios superem os riscos e sob supervisão médica.

Categoria de Risco na Gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Idosos: Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Insuficiência hepática severa: A sobrecarga de racemetonina pode promover alterações no metabolismo do nitrogênio. Portanto, Silimalon[®] (silimarina e racemetonina) deve ser administrado com cautela e consideração do risco/benefício, a pacientes apresentando insuficiência hepática severa.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas: Silimalon[®] (silimarina e racemtionina) não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi demonstrado que a silimarina pode inibir algumas enzimas do citocromo P450 (CYP), em camundongos, e algumas enzimas CYP de microsossomos hepáticos humanos, in vitro.

Portanto, uma possível interação da silimarina com drogas metabolizadas pelas CYP3A4 e CYP2C9 deve ser considerada.

A racemtionina pode reduzir a ação farmacológica da levodopa.

A racemtionina pode promover redução do pH urinário e, também, resultado falso-positivo na pesquisa de cetonúria.

A farmacocinética de Silimalon[®] (silimarina e racemtionina) não se modifica na presença de alimentos e, até o momento, não foram descritos casos de interação com estes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Silimalon[®] (silimarina e racemtionina) deve ser guardado na sua embalagem original, proteger do calor excessivo (temperatura entre 15° e 30°C), umidade e luz solar direta. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Silimalon[®] (silimarina e racemtionina) é uma comprimido revestido circular, biconvexa de cor vermelho rosado e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Silimalon[®] (silimarina e racemtionina) deve ser ajustada individualmente por paciente. As doses recomendadas devem ser interpretadas como uma diretriz inicial.

Adultos:

A dose média recomendada é de 2 comprimidos revestidos, três vezes ao dia, por 30 dias. Nos casos mais severos, poderão ser usadas doses de 12 comprimidos revestidos por dia, divididas em 3 tomadas.

Crianças:

Este produto é contraindicado para crianças.

Insuficiência Renal:

Este produto é contraindicado para pacientes portadores de insuficiência renal crônica.

Idosos:

Não há advertências ou recomendações especiais, sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De modo geral, Silimalon[®] (silimarina e racemetonina) é bem tolerado e as raras reações adversas observadas com o uso da silimarina e da racemetonina não foram de relevância clínica e apresentaram remissão com a descontinuação do tratamento. Por ordem de incidência foram:

Reação comum (> 1/1.000 e < 1/100): náuseas, vômitos e diarreia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): cefaléia, dispepsia / plenitude gástrica, cólica abdominal e reações cutâneas de hipersensibilidade (eritema / urticária, prurido).

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): vertigem e alteração dos níveis pressóricos (hipotensão ou hipertensão).

Reação muito rara (< 1/10.000): anafilaxia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigeMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem com o uso de Silimalon[®] (silimarina e racemetonina). Entretanto, é provável que os sintomas incluam náuseas, vômitos, diarreia e dor epigástrica / abdominal. Possivelmente, lavagem gástrica, reposição hidreletrolítica e sintomáticos sejam benéficos. Monitorar pH sanguíneo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S. 1.5651.0044

Farmacêutica Responsável: Roberta Lopes Nazareth

CRF-RJ nº 12.133

Fabricado por:

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Jaime Perdigão, 431/445 – Ilha do Governador

Rio de Janeiro / RJ – Brasil

CNPJ: 05.254.971/0008-58

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Registrado por:

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.

Av. das Américas nº 3434 – BL 07 – salas 502 e 503 – Barra da Tijuca

Rio de Janeiro/RJ - CEP: 22.640-102

CNPJ: 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Consumidor

0800 282 99 11

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/08/2019



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
	Será gerado após conclusão do peticionamento	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				Inclusão de novas apresentações comerciais	VP/VPS	70 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 70 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 70 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 70 MG + 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120
07.04.2022	2308620/22-6	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				Dizeres Legais	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
07.04.2022	Será gerado após conclusão do peticionamento	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				Alteração de categoria de venda	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
07.01.2022	0100073221	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				Alteração de categoria de venda	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
24.04.2021	1573077218	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30

02/08/2019	1923949191	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
30/07/2019	1906455/19-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
27/03/2019	0276221/19-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	III – DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30

09/08/2016	2164086/16-6	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	ITENS I, II, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 (Alteração do nome do ativo DL-metionina para racemetionina conforme atualização da DCB)	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30
19/02/2014	0130787/14-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	ITEM 7 – CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO (Condições de acondicionamento)	VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20
23/09/2013	0800691/13-1	10458 – MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	70 MG + 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20