

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

ODBORNÁ INFORMACE

1. OZNAČENÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Legalon SIL 528,5 mg (odpovídá 350 mg silibininu) prášek k výrobě infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Účinná látka: silibinin-C-2',3-bis (hydrogen-sukcinát), dvojsodná sůl

1 injekční lahvička s 598,5 mg prášku k výrobě infuzního roztoku obsahuje:

Účinná složka:

528,5 mg silibinin-C-2',3-bis(hydrogen-sukcinát), dvojsodná sůl [odpovídá 476 mg mono-,bis(hydrogen-sukcinát), sodné soli (HPLC)] odpovídá 350 mg (315 mg HPLC) silibininu

Po rekonstituci s 35 ml infuzního roztoku obsahuje 1 ml 10 mg (9 mg HPLC) silibininu.

Úplný seznam ostatních složek viz oddíl 6.1.

3. APLIKAČNÍ FORMA

Prášek k přípravě infuzního roztoku

Prášek je béžový mikrokrytalický lyofilizát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Oblasti použití

Poškození jater muchomůrkou zelenou.

4.2 Dávkování a typ použití

Dávkování

Doporučená denní dávka je 20 mg silibininu na kg tělesné hmotnosti, rozdělená do 4 infuzí po dvou hodinách, s ohledem na bilanci tekutin. V souladu s tím se v jedné infuzi aplikuje 5 mg silibininu na kg tělesné hmotnosti. U pacienta o hmotnosti 70 kg je k provedení infuze zapotřebí obsah jedné injekční lahvičky ($\cong$ 350 mg silibininu).

Stejná 2hodinová infuze se opakuje po odstupu 4 hodin, takže se během 24

hodin podají celkem 4 infuze.

Infuze přípravku Legalon SIL by se měla zahájit co možná nejdříve po intoxikaci, i když ještě nebyla definitivně potvrzena diagnóza otravy houbami.

V infuzích je třeba pokračovat několik dní, dokud příznaky intoxikace neodezní (viz bod 4.4).

Typ použití

Přípravek se používá jako intravenózní infuze.

Pokyny k přípravě léčivého přípravku před použitím viz oddíl 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli jinou látku uvedenou v oddílu 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a preventivní opatření pro použití

Mimotělní eliminační metody, jako je hemoperfuze nebo hemodialýza, je třeba provádět v intervalech mezi infuzemi, aby se minimalizovalo odstraňování silibininu z krevního oběhu.

U pacientů je třeba provádět přísnou kontrolu elektrolytové a acidobazické rovnováhy i bilance tekutin. S doporučenou denní dávkou 20 mg silibininu na kg tělesné hmotnosti a odpovídajícím množstvím roztoku chloridu sodného k jeho rozpuštění se dodává přibližně 0,36 mmol sodíku na kg tělesné hmotnosti.

Legalon SIL obsahuje 34 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1,7 % maximálního doporučeného denního příjmu sodíku ve stravě pro dospělého člověka stanoveného WHO, tedy 2 g.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pro silibinin-C-2',3-bis(hydrogen-sukcinát), dvojsodnou sůl nejsou k dispozici žádné klinické údaje o exponovaných těhotných a kojících ženách. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální / fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz oddíl 5.3). Při užívání v těhotenství je třeba být obezřetný.

Údaje o působení silibininu-C-2',3-bis(hydrogen-sukcinát), dvojsodné soli na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje

Nerelevantní.

4.8 Vedlejší účinky

Frekvence výskytu vedlejších účinků se uvádějí v následujících kategoriích:

Velmi často:	$\geq 1/10$
Často:	$\geq 1/100, < 1/10$
Příležitostně:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zřídka:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Velmi zřídka:	$< 1/10.000$
Není známo:	frekvenci nelze na základě dostupných údajů posoudit

Obecná onemocnění a potíže v místě aplikace

Pocit horkosti (návaly) během podání infuze (velmi zřídka), horečka (frekvence není známa).

Vyšetření

Zvýšené hodnoty bilirubinu (frekvence není známa)

Hlášení podezření na vedlejší účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po schválení má velký význam.

Umožňuje nepřetržité sledování poměru přínosů a rizik léku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidotum, kód ATC: V03AX

Antitoxický mechanismus účinku silibininu při otravě muchomůrkami spočívá v inhibici absorpce amatoxinů do jaterních buněk, tedy v přerušení enterohepatální cirkulace amatoxinů. Tím se redukuje současná intracelulární koncentrace amatoxinů – přitom není ovlivněna biliární eliminace toxinů – a snižuje se tak jejich toxicita.

Zvýšení kapacity syntézy jaterních buněk se dosahuje stimulací tvorby ribosomální RNA. Výsledkem je nespecificky zvýšená tvorba všech produktů buněčné syntézy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Během 2hodinové infuze Legalonu SIL je v plazmě detekovatelný pouze silibininový ester v nekonjugované formě. Eliminace z krve probíhá tak rychle, že 3 hodiny po ukončení infuze je detekovatelné pouze malé množství konjugátů dvojsodné soli silibinin C-2',3-bis(hydrogen-sukcinátu), a po rozkladu esteru také silibininu. Z analýzy krve vyplývá tedy rychlá eliminace a metabolizace dvojsodné soli silibinin C-2',3-bis(hydrogen-sukcinátu), proto by intervaly bez infuze neměly přesahovat 3–4 hodiny; případně se jako nejvhodnější jeví kontinuální infuze.

5.3 Preklinické údaje týkající se bezpečnosti

V akutním testu se dvojsodná sůl silibinin-C-2',3-bis(hydrogen-sukcinát), prokázala jako prakticky netoxická, takže bylo možné klasifikovat hodnoty LD₅₀ po intravenózní injekci u potkanů a myší obou pohlaví >1000 mg/kg.

U potkanů a králíků vykazovala intravenózní, intraarteriální i intramuskulární injekce dobrou lokální snášenlivost.

V subakutní studii trvající 4 týdny byla účinná látka dobře snášena jak samci, tak samicemi psího plemene bígl v testovaném rozmezí dávek až 150 mg/kg na infuzi – odhlédneme-li od mírného přechodného oběhového depresivního účinku ve skupině s vysokou dávkou.

Ve studiích reprodukční toxikologie na potkanech a králících neměly dávky až 50 mg / kg žádné embryoletní a / nebo teratogenní účinky. Při vyšších dávkách docházelo u králíků v důsledku maternální toxicity k úhynu plodu.

Testy mutagenity v mikroorganismech (Amesův test) a v savčích buňkách in vitro (test CHO a test v kultuře myšího lymfomu) byly negativní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam dalších složek

Inulin

6.2 Inkompatibilita

Léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě 30 ° C a 24 hodin při teplotě 2-8 ° C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek připravený k použití použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je za dobu a podmínky uchování odpovědný uživatel.

6.4 Zvláštní preventivní opatření týkající se uchovávání

Neskladujte při teplotě přesahující 25 °C.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh a obsah obalu

Injekční lahvička z tmavého skla s butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým propichovacím uzávěrem s polypropylenovým zacvakávacím víčkem.

Jedno balení obsahuje: 4 injekční lahvičky, každá s 598,5 mg prášku k výrobě infuzního roztoku.

6.6 Zvláštní preventivní opatření k likvidaci a další pokyny k manipulaci

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Obsah injekční lahvičky se rozpustí v 35 ml infuzního roztoku (např. 5% roztoku glukózy nebo 0,9% roztoku chloridu sodného) (1 ml $\cong$ 10 mg silibininu) a přidá se k infuzi.

Připravený léčivý přípravek je čirý, světle žlutý roztok.

7. VLASTNÍK LICENCE

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg

8. ČÍSLO LICENCE

4178.00.00

9. DATUM UDĚLENÍ/PRODLOUŽENÍ LICENCE

Datum udělení licence: 18. dubna 1984

Datum posledního prodloužení licence: 17. ledna 2005

10. STAV INFORMACÍ

Září 2020

11. OMEZENÍ PRODEJE

Na předpis