

**Silimalon**  
**(slimarina + metionina)**

**Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda**  
**Drágeas**  
**70 mg / 100 mg**  
**Bula do Profissional de Saúde**

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**SILIMALON<sup>®</sup>**

**silimarina e metionina**

### APRESENTAÇÕES

Drágeas contendo 70 mg de silimarina e 100 mg de metionina.

Embalagem contendo 20 drágeas.

### VIA ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada drágea contém:

silimarina ..... 70 mg.

DL-metionina ..... 100 mg

excipiente(\*) q.s.p. ....1 drágea.

(\*) excipientes: fosfato de cálcio, amido, lactose, carboximetilcelulose, 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<sup>®</sup>** (silimarina e metionina) 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%.<sup>1</sup>

Em metanálise de estudos da metionina 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 metionina tem ação não apenas sintomática, mas terapêutica, na colestase.<sup>2</sup>

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**<sup>®</sup> (silimarina e metionina) 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-glutamil-transpeptidase, 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**<sup>®</sup> (silimarina e metionina).<sup>3</sup>

**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. – Metanalisi dei trial terapeutici con ademetonina 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<sup>®</sup>** (silimarina e metionina) tem como princípios ativos a silimarina e a DL-metionina.

A silimarina é um composto flavonóide polifenólico extraído de frutos do *Silybum marianum L.*, constituído pelas flavolignanas silibina, silidianina e silicristina.

A metionina 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 glutatona hepática total e do percentual de glutatona 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 fosfolípidos e preservando a estabilidade das membranas celulares e microsomais hepáticas.

A silimarina reduz a produção de lipídios totais e, provavelmente, ativa a  $\beta$ -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 LTB<sub>4</sub>, 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 [1-11C]-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 glutathione. 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 metionina 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 metionina 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 glutathione 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 glutathione, parecendo, então, haver um sinergismo da glutathione – 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 entero-hepática, 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 metionina 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 metionina pode, também, ser metabolizada para a formação da D-glicose e do glicogênio.

A metionina 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 metionina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outras espécies da Família *Asteraceae*.

**Renais crônicos:** A sobrecarga de metionina pode promover alterações no metabolismo do nitrogênio. Portanto, **Silimalon®** (silimarina e metionina) é contraindicado para 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 metionina) por este grupo. Portanto, **Silimalon®** (silimarina e metionina) é contraindicado para crianças.

**“Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.”**

#### 5. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

**Gerais:** Não há advertências ou recomendações especiais para o uso de **Silimalon®** (silimarina e metionina) na posologia preconizada. Entretanto, em função da farmacodinâmica da metionina, nos tratamentos de longo prazo ou com posologias muito superiores, **Silimalon®** (silimarina e metionina) deve ser administrado com cautela e consideração do risco/benefício à pacientes apresentando acidose metabólica, pois a metionina atua como acidificante; hiper-homocisteinemia, pois doses de metionina que excedam 1 g/dia podem promover

aumento da homocisteína sérica, ou que se encontrem em dieta hipoprotéica rigorosa, pois, nesta situação, a metionina 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 metionina) 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 metionina pode promover alterações no metabolismo do nitrogênio. Portanto, **Silimalon®** (silimarina e metionina) 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 metionina) 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 metionina pode reduzir a ação farmacológica da levodopa.

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

A farmacocinética de **Silimalon®** (silimarina e metionina) 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<sup>®</sup>** (silimarina e metionina) deve ser guardado na sua embalagem original, protegido da umidade e luz solar direta e mantido em temperatura ambiente (temperatura entre 15 °C e 30 °C). 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.”**

**“Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.”**

### Características físicas e organolépticas

**Silimalon<sup>®</sup>** (silimarina e metionina) é uma drágea 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<sup>®</sup>** (silimarina e metionina) deve ser ajustada individualmente por paciente. As doses recomendadas devem ser interpretadas como uma diretriz inicial.

### Adultos:

A dose média recomendada é de 2 drágeas, três vezes ao dia, por 30 dias. Nos casos mais severos, poderão ser usadas doses de 12 drágeas 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**<sup>®</sup> (silimarina e metionina) é bem tolerado e as raras reações adversas observadas com o uso da silimarina e da metionina 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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA –, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

**10. SUPERDOSE**

Até o momento, não existem relatos de casos de superdosagem com o uso de **Silimalon**<sup>®</sup> (silimarina e metionina). 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 sobre como proceder.”**

### **III- DIZERES LEGAIS**

M.S n° 1.5651.0044

Farm. Responsável: Dra. Ana Luísa Coimbra de Almeida — CRF/RJ n° 13227

#### **Fabricado por :**

**ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA Ltda.**

Rua Jaime Perdigão, 431/445 – Ilha do Governador

Rio de Janeiro – RJ – BRASIL

C.N.P.J. 05.254.971/0008-58

**INDÚSTRIA BRASILEIRA**

#### **Registrado Por:**

**ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA Ltda.**

Estrada Governador Chagas Freitas, 340

Ilha do Governador

**Rio de Janeiro – RJ – BRASIL**

C.N.P.J. 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 282 9911

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

### 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
23/09/2013	08006911-31	10458	12.02.2014		10454	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	100 MG + 70 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20