

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Hepatos Mariendisteldragees

Überzogene Tabletten

Wirkstoff:

Mariendistelfrüchte-Trockenextrakt

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 überzogene Tablette enthält
Trockenextrakt aus Mariendistelfrüchten
(26-45:1) 123,0 - 208,3 mg

entsprechend 83,3 mg Silymarin
(berechnet als Silibinin, HPLC);
Auszugsmittel: Ethylacetat)

Enthält Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Überzogene Tabletten

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur unterstützenden Behandlung bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen, Leberzirrhose und toxischen Leberschäden.

Das Arzneimittel ist nicht zur Behandlung von akuten Vergiftungen bestimmt.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet nehmen Erwachsene 3-4-mal täglich 1 überzogene Tablette Hepatos Mariendisteldragees (Mariendistelfrüchteextrakt entsprechend 250 - 333 mg Silymarin) nach den Mahlzeiten ein.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannt Überempfindlichkeit gegen Mariendistelfrüchte oder andere Korbblütler sowie einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen Hepatos Mariendisteldragees nicht einnehmen.

In der Gebrauchsinformation wird der Patient darauf hingewiesen, dass die Arzneimitteltherapie nicht die Vermeidung der die Leber schädigender Ursachen (z. B. Alkohol) ersetzt und dass bei Anzeichen einer Gelbsucht (heller bis dunkelgelbe Hautverfärbung, Gelbfärbung des Augenweißes) ein Arzt aufgesucht werden soll.

Anwendung bei Kindern

Hepatos Mariendisteldragees sollen wegen nicht ausreichender Untersuchungen bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft dürfen Hepatos Mariendisteldragees nicht angewendet werden.

Hepatos Mariendisteldragees sollen wegen nicht ausreichender Untersuchungen in der Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel können Hepatos Mariendisteldragees Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 10%)
Häufig	(≥ 1% bis < 10%)
Gelegentlich	(≥ 0,1% bis < 1%)
Selten	(≥ 0,01% bis < 0,1%)
Sehr selten	(< 0,01%, oder unbekannt)

Bei der Anwendung dieses Arzneimittels werden selten gastrointestinale Beschwerden wie z. B. eine leicht laxierende Wirkung beobachtet.

Sehr selten können Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautausschlag oder Atemnot, auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet. Die beschriebenen Nebenwirkungen können in verstärktem Maße auftreten.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Pflanzliches Mittel zur Lebertherapie

ATC-Code: A05BP01

Der in Hepatos Mariendisteldragees enthaltene Mariendistelfrüchte-Trockenextrakt ist auf das wirksamkeitsbestimmende Stoffgemisch Silymarin standardisiert. Silymarin enthält ein komplexes Gemisch von Flavonolignan, Hauptinhaltsstoff ist Silybin (Silibinin).

Silymarin wirkt tierexperimentell antagonistisch gegenüber zahlreichen Leberschädigungsmodellen: Gifte des grünen Knollenblätterpilzes Phalloidin und α -Amanitin, Lanthaniden, Tetrachlorkohlenstoff, Galactosamin, Rhioacetamid sowie dem hepatotoxischen Kaltblütelvirus FV3.

Die Wirkungen von Silymarin beruhen auf zwei Angriffspunkten bzw. Wirkungsmechanismen: zum einen verändert Silymarin die Struktur der äußeren Zellmembran der Hepatocyten derart, dass Lebergifte nicht in das Zellinnere eindringen können. Zum anderen stimuliert Silymarin die Aktivität der nucleolären Polymerase A mit der Konsequenz einer gesteigerten ribosomalen Proteinsynthese. Damit werden die Reparaturskapazität und die Regenerationsfähigkeit der Leber erhöht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Studien zur Pharmakokinetik von Silymarin wurde fast ausschließlich dessen Hauptinhaltsstoff das Silybin (Silibinin) gemessen. Dieses ist in Wasser nur schwer löslich und es neigt zur spontanen Bildung nicht absorbierbarer Mikrokristalle. Daher ist seine Bioverfügbarkeit abhängig von der galenischen Zubereitung, wie für verschiedene marktgeführte Silymarinpräparate gezeigt werden konnte. Zu Hepatos Mariendisteldragees liegen keine pharmakokinetischen Untersuchungen vor.

Da es keine intravenöse Darreichungsform gibt, können Angaben zur absoluten Bioverfügbarkeit nicht gemacht werden. Sowohl beim Tier als auch beim Menschen wird Silybin zu Glucuroniden und Sulfaten verstoffwechselt und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Nach Einzelgaben von 280 bis 700 mg Silymarin A (enthaltend 102 bis 254 mg Silybin) waren bei gesunden Probanden die Plasmaspiegel von Silybin der Dosis proportional. In der Literatur wird beschrieben, dass bei zirrhotischen Patienten das Peakmaximum später als bei gesunden Probanden erreicht wird; ein Hinweis auf die weniger rasche intestinale Absorption. Peakplasmakonzentrationen wurden nach 2 h erreicht, die Eliminationshalbwertszeit betrug 6 h.

3-8% der aufgenommenen Dosis wurden im Urin ausgeschieden. 20-40% wurden in der Galle als Glucuronid- und Sulfatkonjugate nachgewiesen, Spitzenwerte

nach 2-9 h, die biliäre Ausscheidung erfolgt bis zu 24 h nach Einmaldosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute, subchronische und chronische Toxizität

Nach Silymarin-Gabe (p.o.) wurden keine Mortalität oder unerwünschte Wirkungen beobachtet nach 20 g/kg bei Mäusen bzw. 1 g/kg bei Hunden. Die LD₅₀-Werte (i.v.) für Silybin (als Na-hemisuccinat) betrugen bei Mäusen 1010 mg/kg KG und bei Ratten 873 mg/kg. LD₅₀ (i.v., Kaninchen) betrug 300 mg/kg.

Nach peroraler Silymarin-Gabe von 1 g/kg über 15 Tage wurden bei Ratten keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Nach 16-22 Wochen mit 100 mg/kg/d p.o. Silymarin wurden bei Ratten keine unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Silipid, ein 1:1-Komplex aus Silymarin und Phosphatidylcholin, wurde von Nagetieren und Primaten im Akut- und Langzeitversuch bis zu 2000 mg/kg p.o. gut vertragen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Silymarin wurde mit 3 Nahrungsmutagenen (Trp, PhIP, IQ) im Ames-Test und im Kometen-Assay in Humanlymphozyten von 2 Donoren untersucht.

Silymarin selbst war negativ im Ames-Test (1-1000 µg). Es wurde antigenotoxische Wirkung festgestellt, da die Reversion bei den Mutagenen Trp und IQ in Verbindung mit Silymarin in der höchsten Dosierung (1000 µg) erniedrigt war.

Die DNA-Schäden im Kometen-Assay waren bei Zugabe von Silymarin in Abwesenheit exogener metabolischer Aktivierung ebenfalls erniedrigt, nicht jedoch bei PhIP mit metabolischer Aktivierung.

Im Chromosomenaberrationstest verursachte Silymarin selbst Chromosomenschäden und eine leichte Steigerung oder Synergismus in Verbindung mit Doxorubicin.

In einem weiteren Versuch zum Nachweis einer DNA-Schädigung (Comet assay) mit 4 verschiedenen humanen Zelllinien wurde nur bei He-La-Zellen ein positives Ergebnis (ab 450 µM) für Silymarin gefunden. In CaCO₂-, HepG2-Zellen und menschlichen Lymphozyten führten Konzentrationen bis zu 1000 µM nicht zu einer DNA-Schädigung. Eine DNA-Basenoxidation wurde in keinem Fall beobachtet.

Eine antimutagene Wirkung konnte auch im Ames-Test mit metabolischer Aktivierung (S-Mix) gegenüber einem im Tabakrauch enthaltenen Nitrosamin nachgewiesen werden. Die Silymarin D-Konzentrationen lagen bei 0,1-0,5 mmol/Platte. Ohne metabolische Aktivierung war im gleichen System kein Effekt nachweisbar.

In einer weiteren Studie wurde die Modulation der durch verschiedene Chemikalien hervorgerufenen DNA-Schädigung untersucht. Danach verminderte Silymarin C (halbgesättigte Lösung im Puffer) die durch folgende Substanzen hervorgerufenen DNA-Schädigungen: Hydrochinon, Benzochinon, Benzotriol, H₂O₂, Vitamin C. Kein Effekt wurde gegenüber Bleomycin und Doxorubicin gesehen.

Silymarin zeigte hingegen Anti-Tumor-Promotor-Aktivität in Mäusen bei Initiierung mit DMBA (7,12-dimethylbenz(a)-anthracen) und Promotion durch TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat). Tiere mit Initiierung durch DMBA und Promotion mit 2x wöchentlich 12 mg Silymarin über 20 Wochen entwickelten keinerlei Hauttumoren, Silymarin allein war also kein Tumorpromotor.

Reproduktionstoxizität

Nach 16-22 Wochen mit 100 mg/kg/d p.o. Silymarin wurden bei Ratten keine unerwünschten Wirkungen festgestellt. Bei Ratten und Kaninchen gab es keine Anzeichen für embryotoxische Wirkungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Glucosesirup, hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Dextrin, Montanglykolwachs, Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Povidon K25, Povidon K30, Rizinusöl, Saccharose, Schellack, Talkum, Titandioxid E 171, Eisenoxide und -hydroxide E 172.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

Vor Feuchtigkeit schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen zu

60 überzogene Tabletten N 2

100 überzogene Tabletten N 3

300 überzogene Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG
In der Weiherwiese 1
D-55569 Nussbaum

Telefon: (06751) 910-0
Telefax: (06751) 910-150
www.hevert.de

8. Zulassungsnummer

Zul.-Nr.: 6888209.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19.07.2005

10. Stand der Information

Dezember 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig