



LEGALON®

Mylan Laboratórios Ltda.

Cápsula gelatinosa 180 mg

Drágea 90 mg

Suspensão 64 mg/5 ml

Silybum marianum. (L.) Gaertn

Legalon®

***Silybum marianum*. (L.) Gaertn
(Compositae), fruto (silimarina)**

APRESENTAÇÕES

Cápsula gelatinosa contendo 180 mg de extrato seco de *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Embalagem com 20 unidades.

Drágea contendo 90 mg de extrato seco de *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Embalagem com 30 unidades.

Suspensão contendo 64 mg/5 ml de extrato seco de *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Frasco de 100 ml.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 180 mg de extrato seco de *Silybum marianum* (L.) Gaertn, equivalentes a 140 mg de silimarina.

Excipientes: dióxido de silício, amido, estearato de magnésio, lactose monoidratada e talco.

Cada drágea contém 90 mg de extrato seco de *Silybum marianum* (L.) Gaertn, equivalentes a 70 mg de silimarina.

Excipientes: dióxido de silício, amido, povidona, estearato de magnésio, lactose monoidratada, sacarose, amarelo crepúsculo, gelatina, talco, cera de carnaúba, carbonato de cálcio, dióxido de titânio e goma arábica.

Cada drágea contém 0,11 g de açúcar na forma de sacarose.

Cada 5 ml da suspensão contém 64 mg de extrato seco de *Silybum marianum* (L.) Gaertn, equivalentes a 50 mg de silimarina.

Excipientes: ácido cítrico, sorbitol, ácido ascórbico, benzoato de sódio, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, sorbato de potássio, silicato de alumínio e magnésio e água purificada.

O extrato de *Silybum marianum* (L.) Gaertn é padronizado para conter entre 75,0 e 80,9% de silimarina, que é uma mistura dos compostos flavonoides silibinina, isosilibinina, silidianina e silicristina.

1. INDICAÇÕES

Legalon® é um hepatoprotetor indicado para o tratamento dos distúrbios digestivos que ocorrem nas hepatopatias e das lesões tóxicas do fígado, e como tratamento de suporte na doença inflamatória crônica do fígado e na cirrose hepática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

De acordo as monografias de plantas medicinais da Organização Mundial da Saúde e da Comissão E, o extrato de *Silybum marianum* (L.) Gaertn (silimarina) está aprovado para o tratamento de vários distúrbios hepáticos, entre os quais cirrose hepática, hepatite alcoólica, hepatite secundária à exposição a substâncias tóxicas e hepatites virais agudas e crônicas¹⁻⁴.

Estudos clínicos, apresentados a seguir, confirmam a eficácia da silimarina nessas afecções.

Hepatite alcoólica – A eficácia da silimarina no tratamento da cirrose hepática induzida pelo álcool foi avaliada em seis estudos clínicos controlados por placebo⁵⁻⁹. A maior parte dos pacientes avaliados recebeu uma dose compreendida entre 280 mg e 420 mg do extrato de silimarina. Um estudo duplo-cego examinou 66 pacientes, a maioria com doença hepática tóxica induzida pelo álcool. Nos 31 pacientes que receberam 420 mg/dia de Legalon® observou-se uma influência significativa sobre os níveis séricos das transaminases (ASL e ALT) em comparação com os 35 pacientes que receberam placebo, com os níveis retornando à normalidade mais

rapidamente no grupo da silimarina⁵. Em outro estudo com 36 pacientes com o mesmo tipo de distúrbio hepático verificou-se após seis meses de tratamento uma significativa redução dos parâmetros hepáticos patológicos (transaminases, gama-GT e bilirrubina) nos pacientes tratados com silimarina (Legalon®) em comparação com placebo⁶. Em um estudo randomizado comparado com placebo determinou-se o efeito de 420 mg/dia de silimarina no tratamento de 170 pacientes com cirrose não-alcoólica e induzida pelo álcool, por um período médio de 41 meses. A taxa de sobrevivência após 4 anos foi de 58±9% no grupo da silimarina e de 30±0% no grupo de placebo (p=0,036). Não se relataram eventos adversos com o tratamento⁷. Os efeitos da silimarina sobre as alterações químicas, funcionais e morfológicas do fígado foram examinadas em um estudo duplo-cego e controlado em 106 pacientes com doença hepática apresentando níveis de transaminases elevados. Um total de 97 pacientes terminou as quatro semanas de tratamento com 420 mg/dia de silimarina (47 casos) ou placebo (50 casos). O grupo tratado com silimarina apresentou uma diminuição maior, estatisticamente significativa, das transaminases e da bilirrubina sérica total do que o grupo controle⁸.

Hepatites virais - Quatro estudos controlados avaliaram a eficácia da silimarina no tratamento das hepatites virais: três em infecções agudas e um em infecção crônica¹⁰⁻¹³. Em um estudo duplo-cego e controlado por placebo realizado em 57 pacientes com hepatite viral aguda (A ou B), os pacientes foram randomizados para receber 420 mg de silimarina ao dia ou placebo ao longo de 3 semanas. No grupo que recebeu Legalon®, 40% apresentou normalização das bilirrubinas totais e 82% das transaminases hepáticas (ASL e ALT), enquanto no grupo placebo esses valores foram reduzidos em 11% e 52%, respectivamente. Uma análise estatística revelou uma diferença entre os valores de AST e bilirrubina a favor da silimarina⁵. Outro estudo duplo-cego e controlado por placebo avaliou o uso da silimarina no tratamento da hepatite crônica (com ou sem cirrose), ao longo de 12 meses. Observou-se que os pacientes tratados com o extrato de silimarina (420 mg/dia) apresentaram melhora na arquitetura hepática avaliada por biópsias¹³.

Hepatite induzida por compostos orgânicos – Em um estudo controlado 30 pacientes com antecedentes de exposição ocupacional a vapores de tolueno, e/ou xileno benzol, ao longo de 5 a 20 anos, receberam 420 mg do extrato de silimarina por 30 dias. Observou-se melhora significativa da função hepática (avaliada pelos níveis de ASL e ALT) acompanhada da elevação das plaquetas no grupo que usou Legalon® em comparação com os pacientes que serviram de controle (n=19)¹⁴.

Hepatite induzida por drogas – A prevenção de hepatite induzida por uso crônico de drogas psicotrópicas (butirofenonas e fenotiazinas) foi avaliada em 60 pacientes incluídos em um estudo duplo-cego controlado por placebo.

Os pacientes tratados com silimarina ao longo de 90 dias apresentaram melhora importante da função hepática em comparação com os aos pacientes do grupo placebo¹⁵.

Referências bibliográficas:

1. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Fructus silybi mariae. [Online]. 2004. vol. 2 [acesso em 05 de outubro de 2009]. Disponível em: URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/29.html#Js4927e.29>.
2. Milk Thistle fruit. In: Blumenthal M (editor). The complete German Commission E monographs: Therapeutic guide to herbal medicines. Austin: American Botanical Council; 1998. p. 169-0;350;563-5.
3. Silymarin. In: MEDITEXT® Medical Managements. [Online]. Disponível em: Greenwood Village: Thomson Healthcare; atualizado periodicamente. [acesso em 13 abril 2011].
4. Milk Thistle. In. AltMedDex® Evaluations. [Online]. Disponível em: Greenwood Village: Thomson Healthcare; atualizado periodicamente. [acesso em 13 abril 2011].
5. Fintelmann V, et al. The therapeutic activity of Legalon® in toxic hepatic disorders demonstrated in a double-blind trial. Therapiewoche 1980;30:5589-94.
6. Feher J, et al. Hepatoprotective activity of silymarin therapy in patients with chronic alcoholic disease. Orv Heil 1989;130: 2723 -2727.
7. Ferenci P, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J Hepatol 1989; 9(1):105-13.

8. Salmi HA, Sarna S. Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17(4):517-21.
9. Trinchet JC et al. Traitement de l'hépatite alcoolique par la silymarine. Une étude comparative en double insu chez 116 malades. *Gastroenterologie clinique et biologie*, 1989, 13:120-124.
10. Magliulo E et al. (Results of a double-blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centers. *Med Kin* 1978;73(28-29):1060-5.
11. Cavalieri S. Kontrollierte klinische Prüfung von Legalon. *Gazzette Medica Italiana*, 1974, 133:628.
12. Plomteux G et al. Hepatoprotector action of silymarin in human acute viral hepatitis. *International Research Communications Systems*, 1977, 5:259-261.
13. Kiesewetter E et al. Ergebnisse zweier Doppelblindstudien zur Wirksamkeit von Silymarin bei chronischer Hepatitis. *Leber, Magen, Darm*, 1977, 7:318-323.
14. Szilárd S et al. Protective effect of Legalon® in workers exposed to organic solvents. *Acta Medica Hungarica*, 1988, 45:249-256.
15. Palasciano G et al. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Current Therapeutic Research*, 1994, 55:537-545.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A silimarina, componente ativo do Legalon®, age como estabilizador das membranas dos hepatócitos, resguardando sua integridade e, assim, a função fisiológica do fígado; protege, experimentalmente, a célula hepática da influência nociva de substâncias tóxicas endógenas e/ou exógenas.

Desta maneira, Legalon® promove a partir de quatro semanas de tratamento a melhora gradual e progressiva dos sintomas clínicos associados aos casos de hepatite, cirrose hepática ou lesões hepatotóxicas, tais como dispepsia, astenia, anorexia, náuseas e desconforto abdominal.

Em animais, a silimarina demonstrou acelerar a regeneração do parênquima hepático, aparentemente aumentando a síntese de RNA no fígado.

Propriedades farmacodinâmicas

A eficácia antitóxica da silimarina foi demonstrada em experimentos animais em vários modelos de danos ao fígado, por exemplo com os venenos da *Amanita phalloides*, faloidina e amanitina, com lantanídeos, tetracloreto de carbono, galactosamina, tioacetamina e vírus hepatotóxico FV3. Os efeitos terapêuticos da silimarina são atribuídos aos vários mecanismos de ação:

Devido ao poder de remover radicais, a silimarina exerce atividade antioxidante. O processo fisiopatológico de peroxidação lipídica, responsável pela destruição de membranas celulares, é interrompido ou prevenido.

Além disso, em células do fígado que já apresentam danos, a silimarina estimula a síntese proteica e normaliza o metabolismo fosfolipídico. O resultado final é a estabilização da membrana celular, reduzindo-se e prevenindo-se a liberação de enzimas presentes no citoplasma da célula hepática (por ex. transaminases).

A silimarina restringe a entrada de certas substâncias hepatotóxicas na célula (veneno do cogumelo *Amanita phalloides*).

A elevação da síntese proteica pela silimarina é devida à estimulação da RNA polimerase I, uma enzima localizada no núcleo. Isso acarreta um aumento da formação de RNA ribossômico com aumento de síntese de proteínas estruturais e funcionais (enzimas). O resultado é um aumento da capacidade reparadora e regenerativa do fígado.

Propriedades farmacocinéticas

O principal constituinte da silimarina é a silibinina. Investigações clínicas mostram que esta, depois de absorvida no trato digestivo, é excretada principalmente na bile (> 80% da quantidade absorvida).

Como metabólitos encontraram-se na bile glicuronídeos e sulfatos. Acredita-se que a silibinina seja reabsorvida após ser desconjugada e que então penetre na circulação entero-hepática, como se demonstrou em experimentos animais.

Como se espera que a eliminação seja predominantemente biliar (sítio de ação: fígado) os níveis sanguíneos são baixos e a eliminação renal é pequena. A meia-vida de absorção é de 2,2 h e a meia-vida de eliminação é de 6,3 h.

Quando Legalon® é administrado em doses terapêuticas (140 mg silimarina, três vezes ao dia), os níveis de silibinina encontrados na bile humana são os mesmos após doses repetidas e após dose única. Estes resultados mostram que a silibinina não se acumula no organismo.

Após administração repetida de silimarina em doses de 140 mg três vezes ao dia, a eliminação biliar alcança o estado de equilíbrio.

Dados de segurança pré-clínicos

A silimarina é caracterizada por sua toxicidade excepcionalmente baixa, podendo portanto ser administrada com segurança em doses terapêuticas por longos períodos.

Toxicidade aguda

Administrada oralmente a ratos e camundongos, a silimarina demonstrou ser praticamente atóxica, e a DL50 pode ser estabelecida como > 2.000 mg/kg.

Toxicidade crônica

Em ensaios prolongados de até 12 meses, ratos e cães receberam silimarina oralmente em doses máximas de 2.500 ou 1.200 mg/kg, respectivamente. Não se registrou nenhuma evidência de efeitos tóxicos, nem nos resultados laboratoriais, nem em achados de autópsia.

Toxicidade na reprodução

Estudos de fertilidade em ratos e coelhos, em conjunto com estudos de toxicidade pré-natal, perinatal e pós-natal, não revelaram nenhum efeito adverso em nenhum dos estágios de reprodução (dose máxima testada: 2.500 mg/kg). Em particular, a silimarina não demonstrou nenhuma evidência de potencial teratogênico.

Mutagenicidade

Investigações in vitro e in vivo com a silimarina apresentaram resultados negativos.

Carcinogenicidade

Ainda não foram realizados estudos apropriados in vivo em roedores.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Legalon® não deve ser usado nos casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Legalon® não substitui a necessidade de evitar as causas dos distúrbios do fígado (p. ex. álcool). Na ocorrência de icterícia recomenda-se consultar imediatamente um médico.

Gravidez e lactação: Categoria D de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente o seu médico em caso de suspeita de gravidez. Também não deve ser utilizado durante a amamentação, exceto sob orientação médica.

Pacientes pediátricos: não há dados suficientes do uso deste medicamento em crianças. Portanto, não deve ser utilizado por crianças menores de 12 anos.

Pacientes idosos: Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso deste produto por pacientes idosos.

Dirigir e operar máquinas: Este medicamento não tem efeito conhecido sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Legalon® cápsula: Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA (componente da cápsula) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Legalon® drágea: Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela em portadores de diabetes. Este medicamento contém lactose e sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a frutose, intolerância a galactose, deficiência total de lactase, insuficiência de sacarase-isomaltase ou má absorção de glicose-galactose não deve tomar este medicamento.

Legalon® Suspensão: Este produto contém benzoato de sódio. O aumento de bilirrubina no sangue após seu deslocamento da albumina, pode aumentar a icterícia neonatal na qual pode evoluir para depósito de bilirrubina não conjugada no tecido cerebral.

Este produto contém sorbitol. O efeito aditivo de medicamentos administrados concomitantemente contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão dietética de sorbitol (ou frutose) deve ser levado em consideração. O conteúdo de sorbitol em medicamentos para o uso oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos para o uso oral administrados concomitantemente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento não foram relatados casos de interação medicamentosa com o uso do produto. Não existem restrições quanto à ingestão com alimentos ou bebidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Legalon® cápsulas e drágeas têm validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Legalon® suspensão tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Legalon® cápsulas é apresentado como cápsulas gelatinosas duras, de corpo e tampa verde transparente, contendo pó bege amarelado.

Legalon® drágeas é apresentado como drágeas redondas, biconvexas, de superfície lisa, laranja, sem manchas.

Legalon® suspensão é apresentado como suspensão tixotrópica, levemente amarelada, de odor característico, sabor amargo e isenta de contaminação visível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Legalon® cápsulas e drágeas destinam-se a uso exclusivo pela via oral.

As cápsulas e drágeas devem ser deglutidas por inteiro, com um pouco de líquido.

Posologia:

Conforme a gravidade dos sintomas, recomenda-se:

Legalon® cápsulas: A menos que haja outra orientação, iniciar o tratamento com uma cápsula três vezes ao dia. Como dose de manutenção: uma cápsula duas vezes ao dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Legalon® drágeas: O tratamento deve ser iniciado com duas drágeas, três vezes ao dia. Como dose de manutenção deve-se administrar uma drágea três vezes ao dia.

Nos casos mais graves e a critério médico estas doses podem ser aumentadas.

Legalon® suspensão destina-se a uso exclusivo pela via oral. **AGITE ANTES DE USAR.**

Posologia: Conforme a gravidade dos sintomas, recomenda-se:

Adolescentes: 7,5 ml (1 1/2 colher de chá), três vezes ao dia.

Adultos: 10 ml (2 colheres de chá), três vezes ao dia.

Nos casos mais graves e a critério médico estas doses podem ser aumentadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram descritas as seguintes reações adversas:

- Reações raras (> 1/1.000 e < 1/100): distúrbios gastrointestinais, como por exemplo leve efeito laxativo/diarreia.

- Reações muito raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reações de hipersensibilidade, como erupção cutânea e dispneia.

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

10. SUPERDOSE

Até o momento não se relataram sintomas relacionados a superdose. Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se procurar imediatamente assistência médica. Não existe um antídoto específico: recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.8830.0050

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Comercializado sob licença de



Fabricado por:

Takeda Pharma Ltda.

Jaguariúna – SP

Indústria Brasileira

Registrado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1.118

Donana - Campos dos Goytacazes - RJ

CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

Siga corretamente o modo de usar; não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.



0800 020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/12/2021.

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 do expediente	Assunto	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/10/2018	1049937/18-7	MEDICAMENTO FITOTERÁPICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12.	0096241/18-4	TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (OPERAÇÃO COMERCIAL)	30/07/2018	III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	180 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20 90 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30 64 MG/5 ML SUS OR CT FR PLAS AMB X 100 ML
19/11/2020	4081153/20-1	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS Adequação à RDC 406/2020	VPS	180 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20 90 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30 64 MG/5 ML SUS OR CT FR PLAS AMB X 100 ML

16/12/2021	Gerado no momento do peticionamento	10453 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	<p>VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p>	VP/VPS	<p>90 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 30</p> <p>64 MG/5 ML SUS OR CT FR PLAS AMB X 100 ML</p>
------------	-------------------------------------	--	-----	-----	-----	---	--------	--